

B11

REMEDY FOR OSTEOPOROSIS AND DIAZEPINE COMPOUND

Publication number: WO9307129 (A1)

Publication date: 1993-04-15

Inventor(s): TAHARA TETSUYA [JP]; MORIWAKI MINORU [JP]; CHIBA KENJI [JP]; MANABE SHUNICHI [JP]

Applicant(s): YOSHITOMI PHARMACEUTICAL [JP]; JAPAN TOBACCO INC [JP]

Classification:

- **international:** C07D487/04; C07D495/04; C07D495/14; C07D498/04; C07D498/14; C07D498/22; C07D513/04; C07D513/14; C07D487/00; C07D495/00; C07D498/00; C07D513/00; (IPC1-7): A61K31/55; C07D243/22; C07D243/24; C07D495/04; C07D495/14

- **European:** C07D487/04; C07D495/04; C07D495/14; C07D498/04; C07D498/14; C07D498/22; C07D513/04; C07D513/14

Application number: WO1992JP01325 19921012

Priority number(s): JP19910327954 19911011

Also published as:

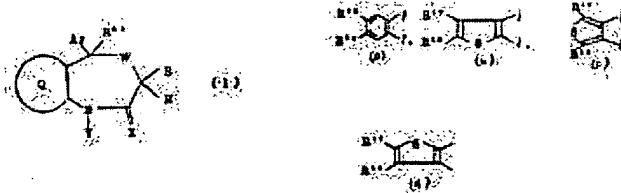
- EP0638560 (A1)
- EP0638560 (A4)
- US5593988 (A)
- KR100255493 (B1)
- JP3239364 (B2)

Cited documents:

- JP2138272 (A)
- JP2300124 (A)
- JP3047162 (A)

Abstract of WO 9307129 (A1)

A remedy for osteoporosis containing a diazepine compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient; a method of treating osteoporosis by administering the above compound; and the use of the compound for preparing a remedy for osteoporosis in formula (I) Ar represents aryl or heteroaryl; X represents oxygen or sulfur; W represents $-N(R<36>)-$, $-O-$ or $-S-$; Q represents a ring selected among (a), (b), (c) and (d), X and Y may be combined together to form $=N-N=C(R<6>)-$, $=N-C(R<5>)=C(R<6>)-$, $=C(R<5>)N=C(R<6>)-$, $=N-O-CO-$ or $=N-N(CO<5>)-$.



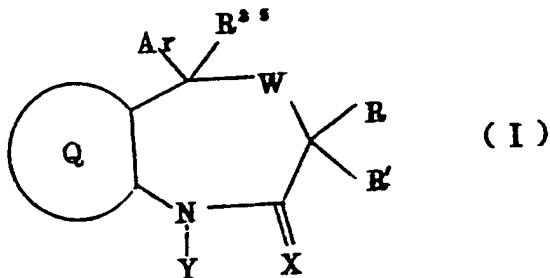
Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 5 C07D 243/22, 243/24, 495/04 C07D 495/14, A61K 31/55 | A1 | (11) 国際公開番号 (43) 国際公開日 WO 93/07129 1993年4月15日(15.04.1993) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP92/01325 | | 中村 健(NAKAMURA, Takeshi)(JP/JP) |
| (22) 国際出願日 1992年10月12日(12. 10. 92) | | 〒227 神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2 |
| (30) 優先権データ 特願平3/327954 1991年10月11日(11. 10. 91) JP | | 日本たばこ産業株式会社 医薬研究所内 Kanagawa, (JP) |
| (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) (JP/JP) | | (74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湧木ビル Osaka, (JP) |
| 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) | | (75) 指定国 A T(欧州特許), B E(欧州特許), O A, C H(欧州特許), D E(欧州特許), D K(欧州特許), E S(欧州特許), F R(欧州特許), G B(欧州特許), G R(欧州特許), H U, I E(欧州特許), I T(欧州特許), J P, K R, L U(欧州特許), M C(欧州特許), N L(欧州特許), S E(欧州特許), U S |
| 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)(JP/JP) | | |
| 〒140 東京都品川区東品川四丁目12番6号 Tokyo, (JP) | | |
| (72) 発明者; および | | |
| (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 田原哲治(TAHARA, Tetsuya)(JP/JP) | | 添付公開書類 |
| 森脇 稔(MORIWAKI, Minoru)(JP/JP) | | 国際調査報告書 |
| 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小尻955番地 | | |
| 吉富製薬株式会社 中央研究所内 Fukuoka, (JP) | | |
| 千葉健治(CHIBA, Kenji)(JP/JP) | | |
| 〒358 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 | | |
| 吉富製薬株式会社 東京研究所内 Saitama, (JP) | | |
| 真部俊一(MANABE, Shunichi)(JP/JP) | | |
| 進藤順紀(SHINDO, Masanori)(JP/JP) | | |
| 中川 敏(NAKAGAWA, Takashi)(JP/JP) | | |
| (54) Title : REMEDY FOR OSTEOFOSIS AND DIAZEPINE COMPOUND | | |
| (54) 発明の名称 骨粗鬆症治療薬およびジアゼピン化合物 | | |
| <p>(1)</p> | <p>(a) (b) (c) (d) </p> | |
| (57) Abstract | | |
| A remedy for osteoporosis containing a diazepine compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient; a method of treating osteoporosis by administering the above compound; and the use of the compound for preparing a remedy for osteoporosis in formula (I). Ar represents aryl or heteroaryl; X represents oxygen or sulfur; W represents -N(R ³⁶)-, -O- or -S-; Q represents a ring selected among (a), (b), (c) and (d); X and Y may be combined together to form =N-N=C(R ⁶)-, =N-C(R ⁵)=C(R ⁶)-, =C(R ⁵)-N=C(R ⁶)-, =N-O-CO- or =N-N(R ⁵)-CO-. | | |

(57) 要約 一般式



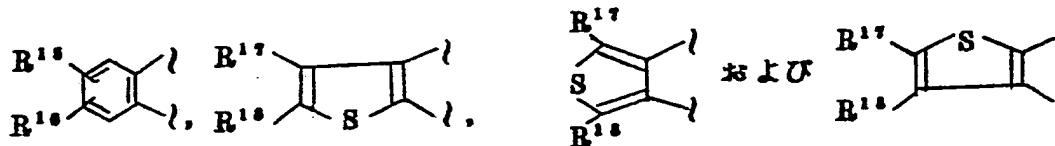
により表されるアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(上記式中、各記号は以下に定義する通りである。)

Arはアリールまたはヘテロアリール、Xは酸素原子または硫黄原子を示す。

Wは $-N(R^{18})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を示す。

環Qは次の中から選ばれる環を示す。



XとYは結合して $=N-N=C(R^e)-$ 、 $=N-C(R^e)=C(R^e)-$ 、 $=C(R^e)-N=C(R^e)-$ 、 $=N-O-CO-$ または $=N-N(R^e)-CO-$ を形成することができる。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンドレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

| | | |
|--------------|----------------|-------------|
| AT オーストリア | FR フランス | NL オランダ |
| AU オーストラリア | GA カボン | NO ノルウェー |
| BB バルバードス | GB イギリス | NZ ニュージーランド |
| BE ベルギー | GN ギニア | PL ポーランド |
| BF ブルキナ・ファソ | GR ギリシャ | PT ポルトガル |
| BG ブルガリア | HU ハンガリー | RO ルーマニア |
| BJ ベナン | IE アイルランド | RU ロシア連邦 |
| BR ブラジル | IT イタリー | SD スーダン |
| CA カナダ | JP 日本 | SE スウェーデン |
| CF 中央アフリカ共和国 | KP 朝鮮民主主義人民共和国 | SK スロバキア共和国 |
| CG コンゴー | KR 大韓民国 | SN セネガル |
| CH スイス | LI リヒテンシュタイン | SU ソヴィエト連邦 |
| CI コート・ジボアール | LK スリランカ | TD チャード |
| CM カメルーン | LU ルクセンブルグ | TG トーゴ |
| CS チェコスロバキア | MC モナコ | UA ウクライナ |
| CZ チェコ共和国 | MG マダガスカル | US 米国 |
| DE ドイツ | ML マリ | VN ベトナム |
| DK デンマーク | MN モンゴル | |
| FI フィンランド | MR モーリタニア | |
| ES スペイン | MW マラウイ | |

明細書

骨粗鬆症治療薬およびジアゼピン化合物

「技術分野」

本発明はすぐれた骨吸収抑制作用を有するある種のアゼピン化合物を有効成分とする骨粗鬆症治療薬、新規ジアゼピン化合物、骨粗鬆症の治疗方法および用途に関する。

「背景技術」

骨粗鬆症とは骨質そのものの化学的組成（有機質と無機質との割合）に変化をきたすことなく、単位体積当たりの骨量が異常に減少した病態を指すひとつの症候群であり、骨中のタンパク、カルシウムおよびリンの減少がその生理的な特徴である。

この病態としての骨量減少には生理的老化による骨量の減少も加わっているので、定義としては骨量減少が生理的老化による減少よりも著明なもので、腰背痛、病的骨折、椎体変形などの臨床症状を呈したものということができる。

骨粗鬆症は加齢とともに増加し、通常脊髄を侵し、腰背痛および身長の短縮を起こす。特に進行した例では長管骨も侵されるので、ときに骨折を起こす場合もある。老年者にみられる大腿骨骨折の原因はほとんどは老人性骨粗鬆症によるものであるといわれている。

この骨粗鬆症の原因としては、閉経も含めた内分泌の異常、栄養障害等多様であるが、これまで骨粗鬆症の治療剤として使用されているビタミンD製剤、カルシウム製剤、カルシトニン製剤、ビスホスホネイト製剤は対象が限定されたり、その効果が確実とはいえない。また女性ホルモン製剤については、効果は期待できるものの重篤な副作用（長期使用による性器癌など）が問題である。

したがって、より効果が確実で安全性の高い骨粗鬆症治療剤の開発が強く望まれている。

近年、上記製剤とは化学構造を全く異なるチオナフテン-2-カルボン酸誘導体あるいは3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体（イソフラボン誘導体）が骨吸収抑制作用を有し、骨粗鬆症の治療剤として有用であるこ

とが報告されている [A. J. Johannesson ら、エンドクリノロジー(Endocrinology) 117巻、1508頁、ヨーロッパ公開特許第135172号公報、ヨーロッパ公開特許第136569号公報、ヨーロッパ公開特許第146921号公報、米国特許第4644012号明細書]。

さらに、骨吸収抑制作用を有する誘導体として(シクロアルキルアミノ)メチレンビス(ホスホン酸)誘導体(米国特許第4970335号明細書)、ヘテロ環ビスホスホン酸誘導体(米国特許第4990503号明細書)、ベンゾフロキノリン誘導体(ヨーロッパ公開特許第357172号公報)などが報告されている。

一方、ジアゼピン骨核を有する化合物としては抗不安、鎮静、筋弛緩作用を有するベンゾジアゼピン化合物、チエノジアゼピン化合物、ベンゾトリアゾロジアゼピン化合物、ベンゾイミダゾロジアゼピン化合物、チエノトリアゾロジアゼピン化合物が知られている。これらの化合物としてはプロマゼパム、クロチアゼパム、ジアゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、メダゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、アジナゾラム、アルプラゾラム、プロチゾラム、エスタゾラム、エチゾラム、ミダゾラム、トリアゾラムなどがあげられる。

また、デバゼピド(devazepide)、L-365260などのある種のジアゼピン系化合物がコレシストキニン(CCK)拮抗作用またはガストリン拮抗作用等を有することが知られており、たとえば、特開昭61-63666号、特開昭63-238069号、特開平3-223290号、国際出願公開WO89/05812号公報に開示されている。

さらに、血小板活性化因子(PAF)拮抗作用を有し、抗喘息薬、循環器用薬として期待されている化合物として、4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、3-(4-(2-クロロフェニル)-6,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)プロピオン酸モルホリド、4-(3-(4-(2-クロロフェニル)-9-メチル

- 6 H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) プロピオニル) モルホリン、4-(6-(2-クロロフェニル)-8, 9-ジヒドロ-1-メチル-4H, 7H-シクロペンタ [4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-8-イル) カルボニル) モルホリン、6-(2-クロロフェニル)-8, 9-ジヒドロ-1-メチル-N, N-ジプロピル-4H, 7H-シクロペンタ [4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-8-カルボキサミド、6-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8, 11-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8H-ピリド [4', 3':4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピンおよびそれらの光学異性体などのチエノトリアゾロジアゼピン化合物が知られている(特開昭61-87623号、同61-87684号、同61-176591号、同62-181282号、同62-240686号、同63-33382号、同63-35574号、特開平1-197484号、同2-98835号、同1-79185号、同1-79186号、同1-85978号、同1-156982号、同2-256681号、同2-49787号、同2-191281号、同2-243691号、同2-256682号、同2-275883号、同2-286684号、同2-289582号、同3-145437号、同3-215489号、同3-264588号、同3-264589号、同4-66585号などの公報)。

上記したように、現在まで報告されている骨粗鬆症治療薬は、その効果が決して満足できるものではなく、よりすぐれた作用を有する化合物の開発が望まれている。

本発明は、よりすぐれた骨粗鬆症治療薬を提供することを目的とする。

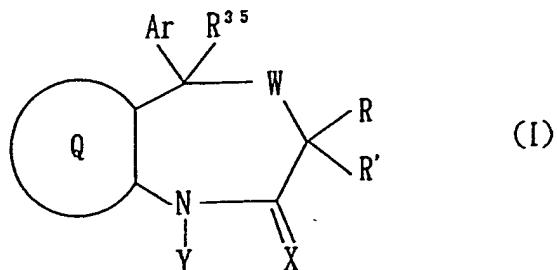
また本発明は、骨粗鬆症治療薬の有効成分となる新規化合物を提供することを目的とする。

さらに発明は、骨粗鬆症の治療方法および用途を提供することを目的とする。

「発明の開示」

本発明者らは、よりすぐれた骨粗鬆症治療薬を開発することを目的にある種のアゼピン化合物の骨吸収抑制作用について鋭意探索した結果、それらアゼピン化合物がすぐれた作用を示すことを見いだし、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、一般式



により表されるアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療薬、および当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、さらには骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用を提供する。

上記式中、各記号は以下に定義する通りである。

A_r はアリールまたはヘテロアリールを示す。

X は酸素原子または硫黄原子を示す。

Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-(CH_2)_aCOOR^1$ (ここで、 R^1 は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを、 a は1~6の整数を示す。)、 $-(CH_2)_a-$ シクロアルキル (ここで、 a は1~6の整数を示す。)、 $-(CH_2)_aN(R^2)(R^3)$ (ここで、 a は1~6の整数を、 R^2 、 R^3 は同一または異なる水素、アルキルまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)、 $-(CH_2)_bCON(R^{41})(R^{42})$ (ここで b は0または1~6の整数を、 R^{41} 、 R^{42} は同一または異なる水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)、 $-(CH_2)_aCN$ (ここで、 a は1~6の整数を示す。) または $-(CH_2)_aCR^4$ (ここで、 a は1~6の整数を、 R^4 はハロゲンを示す。) を示す。

または X と Y は結合して $=N-N=C(R^6)-$ 、 $=N-C(R^5)=C(R^6)-$ 、

B11

REMEDY FOR OSTEOPOROSIS AND DIAZEPINE COMPOUND

Publication number: WO9307129 (A1)

Publication date: 1993-04-15

Inventor(s): TAHARA TETSUYA [JP]; MORIWAKI MINORU [JP]; CHIBA KENJI [JP]; MANABE SHUNICHI [JP]

Applicant(s): YOSHITOMI PHARMACEUTICAL [JP]; JAPAN TOBACCO INC [JP]

Classification:

- **international:** C07D487/04; C07D495/04; C07D495/14; C07D498/04; C07D498/14; C07D498/22; C07D513/04; C07D513/14; C07D487/00; C07D495/00; C07D498/00; C07D513/00; (IPC1-7): A61K31/55; C07D243/22; C07D243/24; C07D495/04; C07D495/14

- **European:** C07D487/04; C07D495/04; C07D495/14; C07D498/04; C07D498/14; C07D498/22; C07D513/04; C07D513/14

Application number: WO1992JP01325 19921012

Priority number(s): JP19910327954 19911011

Also published as:

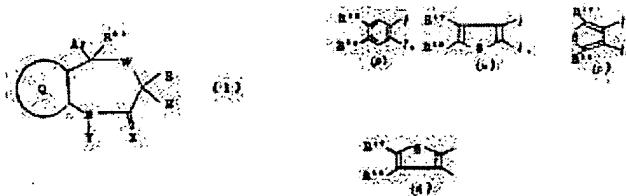
- EP0638560 (A1)
- EP0638560 (A4)
- US5593988 (A)
- KR100255493 (B1)
- JP3239364 (B2)

Cited documents:

- JP2138272 (A)
- JP2300124 (A)
- JP3047162 (A)

Abstract of WO 9307129 (A1)

A remedy for osteoporosis containing a diazepine compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient; a method of treating osteoporosis by administering the above compound; and the use of the compound for preparing a remedy for osteoporosis in formula (I) Ar represents aryl or heteroaryl; X represents oxygen or sulfur; W represents -N(<36>)-, -O- or -S-; Q represents a ring selected among (a), (b), (c) and (d), X and Y may be combined together to form =N-N=C(R<6>)-, =N-C(R<5>)=C(R<6>)-, =C(R<5>)-N=C(R<6>)-, =N-O-CO- or =N-N(CO<5>)-.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

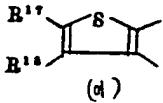
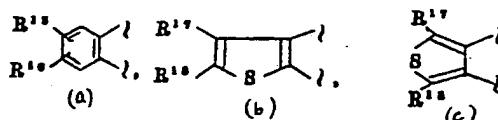
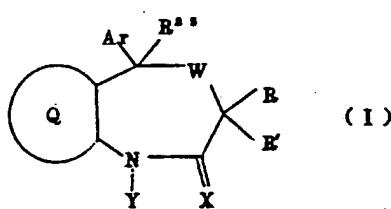


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| (51) 国際特許分類 5 C07D 243/22, 243/24, 495/04 C07D 495/14, A61K 31/55 | AI | (11) 国際公開番号 (43) 国際公開日 1993年4月15日(15.04.1993) | WO 93/07129 |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP92/01325 | | 中村 健 (NAKAMURA, Takeshi) [JP/JP] | |
| (22) 国際出願日 1992年10月12日(12. 10. 92) | | 〒227 神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2 | |
| (30) 優先権データ 特願平3/327954 1991年10月11日(11. 10. 91) JP | | 日本たばこ産業株式会社 医薬研究所内 Kanagawa, (JP) | |
| (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] | | (74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湊木ビル Osaka, (JP) | |
| 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) | | (81) 指定国 AT (欧洲特許), BE (欧洲特許), OA, CH (欧洲特許), DE (欧洲特許), DK (欧洲特許), ES (欧洲特許), FR (欧洲特許), GB (欧洲特許), GR (欧洲特許), HU, IE (欧洲特許), IT (欧洲特許), JP, KR, LU (欧洲特許), MC (欧洲特許), NL (欧洲特許), SE (欧洲特許), US. | |
| 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP] | | | |
| 〒140 東京都品川区東品川四丁目12番62号 Tokyo, (JP) | | | |
| (72) 著明者: および | | | |
| (75) 著明者/出願人(米国についてのみ) 田原哲治 (TAHARA, Tetsuya) [JP/JP] 森脇 稔 (MORIWAKI, Minoru) [JP/JP] 〒871 福岡県糸島郡吉富町大字小尻955番地 吉富製薬株式会社 中央研究所内 Fukuoka, (JP) | | 添付公開書類 | 国際調査報告書 |
| 千葉健治 (CHIBA, Kenji) [JP/JP] 〒358埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 東京研究所内 Saitama, (JP) | | | |
| 真部後一 (MANABE, Shunichirō) [JP/JP] 進藤順紀 (SHINDO, Masanori) [JP/JP] 中川 敬 (NAKAGAWA, Takashi) [JP/JP] | | | |

(54) Title : REMEDY FOR OSTEOPOROSIS AND DIAZEPINE COMPOUND

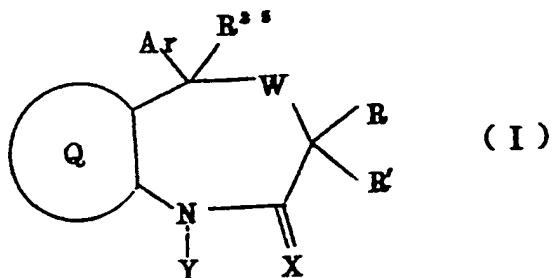
(54) 発明の名称 骨粗鬆症治療薬およびシアゼビン化合物



(57) Abstract

A remedy for osteoporosis containing a diazepine compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient; a method of treating osteoporosis by administering the above compound; and the use of the compound for preparing a remedy for osteoporosis in formula (I) Ar represents aryl or heteroaryl; X represents oxygen or sulfur; W represents $-N(R^{36})$, $-O-$ or $-S-$; Q represents a ring selected among (a), (b), (c) and (d), X and Y may be combined together to form $=N-N=C(R^6)$, $=N-C(R^5)=C(R^6)$, $=C(R^5)-N=C(R^6)$, $=N-O-CO-$ or $=N-N(R^5)-CO-$.

(57) 要約 一般式



(I)

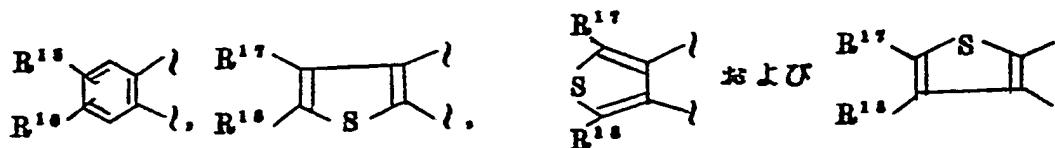
により表されるアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

[上記式中、各記号は以下に定義する通りである。]

A_x はアリールまたはヘテロアリール、 X は酸素原子または硫黄原子を示す。

W は $-N(R^{18})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を示す。

環 Q は次の中から選ばれる環を示す。



X と Y は結合して $=N-N=C(R^s)-$ 、 $=N-C(R^s)=C(R^s)-$ 、 $=C(R^s)-N=C(R^s)-$ 、 $=N-O-CO-$ または $=N-N(R^s)-CO-$ を形成することができる。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハシフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

| | | |
|--------------|----------------|--------------|
| AT オーストリア | FR フランス | NL オランダ |
| AU オーストラリア | GA カボン | NO ノルウェー |
| BB ハルバードス | GB イギリス | NZ ニュー・ジーランド |
| BE ベルギー | GN ギニア | PL ポーランド |
| BF ブルキナ・ファソ | GR ギリシャ | PT ポルトガル |
| BG ブルガリア | HU ハンガリー | RO ルーマニア |
| BJ ベナン | IE アイルランド | RU ロシア連邦 |
| BR ブラジル | IT イタリー | SD スーダン |
| CA カナダ | JP 日本 | SE スウェーデン |
| CF 中央アフリカ共和国 | KP 朝鮮民主主義人民共和国 | SK スロヴァキア共和国 |
| CG コンゴー | KR 大韓民国 | SN セネガル |
| CH スイス | LI リヒテンシュタイン | SU ソヴィエト連邦 |
| CI コート・ジボアール | LK スリランカ | TD チャード |
| CM カメルーン | LU ルクセマブルグ | TG トーゴ |
| CS チェコスロバキア | MC モナコ | UA ウクライナ |
| CZ チェコ共和国 | MG モダカスカル | US 米国 |
| DE ドイツ | ML マリ | VN ベトナム |
| DK デンマーク | MN ミシコル | |
| FI フィンランド | MR モーリタニア | |
| ES スペイン | MW マラウイ | |

明細書

骨粗鬆症治療薬およびジアゼピン化合物

「技術分野」

本発明はすぐれた骨吸収抑制作用を有するある種のアゼピン化合物を有効成分とする骨粗鬆症治療薬、新規ジアゼピン化合物、骨粗鬆症の治疗方法および用途に関する。

「背景技術」

骨粗鬆症とは骨質そのものの化学的組成（有機質と無機質との割合）に変化をきたすことなく、単位体積当たりの骨量が異常に減少した病態を指すひとつの症候群であり、骨中のタンパク、カルシウムおよびリンの減少がその生理的な特徴である。

この病態としての骨量減少には生理的老化による骨量の減少も加わっているので、定義としては骨量減少が生理的老化による減少よりも著明なもので、腰背痛、病的骨折、椎体変形などの臨床症状を呈したものということができる。

骨粗鬆症は加齢とともに増加し、通常脊髄を侵し、腰背痛および身長の短縮を起こす。特に進行した例では長管骨も侵されるので、ときに骨折を起こす場合もある。老年者にみられる大腿骨骨折の原因はほとんどは老人性骨粗鬆症によるものであるといわれている。

この骨粗鬆症の原因としては、閉経も含めた内分泌の異常、栄養障害等多様であるが、これまで骨粗鬆症の治療剤として使用されているビタミンD製剤、カルシウム製剤、カルシトニン製剤、ビスホスホネイト製剤は対象が限定されたり、その効果が確実とはいえない。また女性ホルモン製剤については、効果は期待できるものの重篤な副作用（長期使用による性器癌など）が問題である。

したがって、より効果が確実で安全性の高い骨粗鬆症治療剤の開発が強く望まれている。

近年、上記製剤とは化学構造を全く異なるチオナフテン-2-カルボン酸誘導体あるいは3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体（イソフラボン誘導体）が骨吸収抑制作用を有し、骨粗鬆症の治療剤として有用であるこ

とが報告されている [A. J. Johannesson ら、エンドクリノロジー(Endocrinology) 117巻、1508頁、ヨーロッパ公開特許第135172号公報、ヨーロッパ公開特許第136569号公報、ヨーロッパ公開特許第146921号公報、米国特許第4644012号明細書]。

さらに、骨吸収抑制作用を有する誘導体として(シクロアルキルアミノ)メチレンビス(ホスホン酸)誘導体(米国特許第4970335号明細書)、ヘテロ環ビスホスホン酸誘導体(米国特許第4990503号明細書)、ベンゾフロキノリン誘導体(ヨーロッパ公開特許第357172号公報)などが報告されている。

一方、ジアゼピン骨核を有する化合物としては抗不安、鎮静、筋弛緩作用を有するベンゾジアゼピン化合物、チエノジアゼピン化合物、ベンゾトリアゾロジアゼピン化合物、ベンゾイミダゾロジアゼピン化合物、チエノトリアゾロジアゼピン化合物が知られている。これらの化合物としてはプロマゼパム、クロチアゼパム、ジアゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、メダゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、アジナゾラム、アルプラゾラム、プロチゾラム、エスタゾラム、エチゾラム、ミダゾラム、トリアゾラムなどがあげられる。

また、デバゼピド(devazepide)、L-365260などのある種のジアゼピン系化合物がコレシストキニン(CCK)拮抗作用またはガストリン拮抗作用等を有することが知られており、たとえば、特開昭61-63666号、特開昭63-238069号、特開平3-223290号、国際出願公開WO89/05812号公報に開示されている。

さらに、血小板活性化因子(PAF)拮抗作用を有し、抗喘息薬、循環器用薬として期待されている化合物として、4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、3-(4-(2-クロロフェニル)-6,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)プロピオン酸モルホリド、4-(3-(4-(2-クロロフェニル)-9-メチル

- 6 H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) プロピオニル) モルホリン、4-(6-(2-クロロフェニル)-8, 9-ジヒドロ-1-メチル-4H, 7H-シクロペンタ[4, 5]チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-8-イル) カルボニル) モルホリン、6-(2-クロロフェニル)-8, 9-ジヒドロ-1-メチル-N, N-ジプロピル-4H, 7H-シクロペンタ[4, 5]チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-8-カルボキサミド、6-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8, 11-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8H-ピリド [4', 3': 4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピンおよびそれらの光学異性体などのチエノトリアゾジアゼピン化合物が知られている(特開昭61-87623号、同61-87684号、同61-176591号、同62-181282号、同62-240686号、同63-33382号、同63-35574号、特開平1-197484号、同2-98835号、同1-79185号、同1-79186号、同1-85978号、同1-156982号、同2-256681号、同2-49787号、同2-191281号、同2-243691号、同2-256682号、同2-275883号、同2-286684号、同2-289582号、同3-145437号、同3-215489号、同3-264588号、同3-264589号、同4-66585号などの公報)。

上記したように、現在まで報告されている骨粗鬆症治療薬は、その効果が決して満足できるものではなく、よりすぐれた作用を有する化合物の開発が望まれている。

本発明は、よりすぐれた骨粗鬆症治療薬を提供することを目的とする。

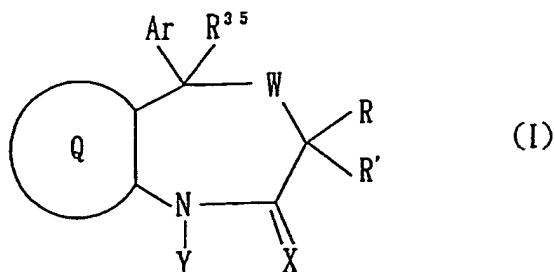
また本発明は、骨粗鬆症治療薬の有効成分となる新規化合物を提供することを目的とする。

さらに発明は、骨粗鬆症の治疗方法および用途を提供することを目的とする。

「発明の開示」

本発明者らは、よりすぐれた骨粗鬆症治療薬を開発することを目的にある種のアゼピン化合物の骨吸収抑制作用について鋭意探索した結果、それらアゼピン化合物がすぐれた作用を示すことを見いだし、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、一般式



により表されるアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療薬、および当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、さらには骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用を提供する。

上記式中、各記号は以下に定義する通りである。

A_r はアリールまたはヘテロアリールを示す。

X は酸素原子または硫黄原子を示す。

Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-(CH_2)_aCOOR^1$ (ここで、 R^1 は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを、 a は1~6の整数を示す。)、 $-(CH_2)_a-$ シクロアルキル (ここで、 a は1~6の整数を示す。)、 $-(CH_2)_aN(R^2)(R^3)$ (ここで、 a は1~6の整数を、 R^2 、 R^3 は同一または異なる水素、アルキルまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)、 $-(CH_2)_bCON(R^{41})(R^{42})$ (ここで b は0または1~6の整数を、 R^{41} 、 R^{42} は同一または異なる水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)、 $-(CH_2)_aCN$ (ここで、 a は1~6の整数を示す。) または $-(CH_2)_aCR^4$ (ここで、 a は1~6の整数を、 R^4 はハロゲンを示す。) を示す。

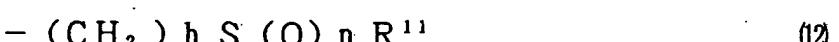
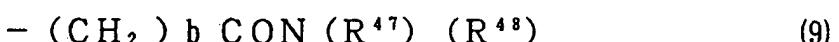
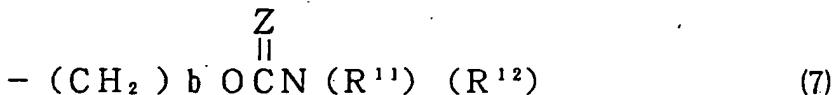
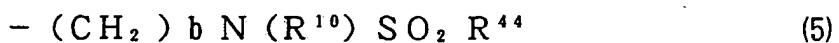
または X と Y は結合して $=N-N=C(R^6)-$ 、 $=N-C(R^5)=C(R^6)-$ 、

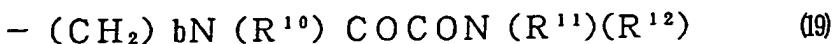
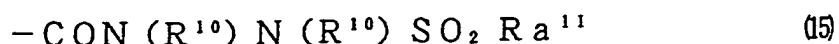
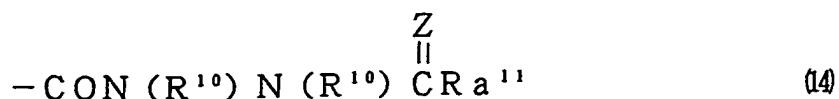
$=C(R^5)-N=C(R^6)-$, $=N-O-CO-$ または $=N-N(R^5)-CO-$
 [ここで、 R^5 、 R^6 はそれぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、 $-(CH_2)_aCOOR^7$ (ここで、 a は 1 ~ 6 の整数を示し、 R^7 は水素、アルキル、アルケニルまたはアラルキルを示す。) または $-(CH_2)_aNHCOR^{43}$ (ここで、 a は 1 ~ 6 の整数を示し、 R^{43} はアルキルまたはアラルキルを示す。) を示す。] を形成する。

W は $-N(R^{36})-$ (R^{36} は水素を示すか、または R^{35} とともに結合を形成する。)、 $-O-$ または $-S-$ を示す。

R^{35} は水素を示すか、 R^{36} とともに結合を形成する。

R は水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキルまたは式：





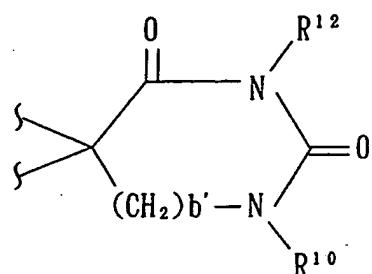
(式中、b は 0 または 1 ~ 6 の整数を示す。Z は酸素原子または硫黄原子を示す。

R^8 、 R^9 は同一または異なって、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{10} は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。 R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 Ra^{11} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 R^{44} はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールを示す。 R^{45} はアルキル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{46} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 R^{47} 、 R^{48} は同一または異なって、水素、アルキル、アシル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{49} はアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 n は 0、1 または 2 を示す。 a は 1 ~ 6 の整数を示す。 R' は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)

から選ばれる基を示す。

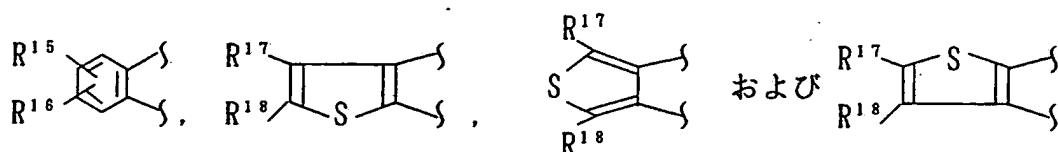
R' は水素または $-\text{COOR}'$ (ここで、 R' は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。) を示す。

またはRとR'は結合して式



(式中、b'は0または1を示す。R¹⁰は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。R¹²は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。)により表されるスピロ環を形成する基を示す。

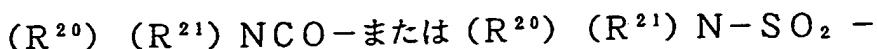
環Qは次の中から選ばれる環を示す。



ここで、R¹⁵、R¹⁶は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル（ハロゲン、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシリ、アルコキシカルボニルまたはアラルキルオキシカルボニルにより置換されていてもよい）、アラルキル、アルキルで置換されたアラルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシリ、アルコキシカルボニルまたはアラルキルオキシカルボニルを示す。

R¹⁷、R¹⁸は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシリ、アルコキシ

カルボニル、アラルキルオキシカルボニル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、式 $R^{19}-A-$ [ここで、Aは1～3個の水酸基によって置換されていてもよいアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを示し、 R^{19} はアルコキシ、ニトロ、アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、1～3個の置換基（ハロゲン、水酸基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキルもしくはアラルキルオキシ、1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニルもしくはアルキニル、または1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニル部もしくはアルキニル部を有するアルケニルまたはアルキニル）を有してもよいフェニル、式

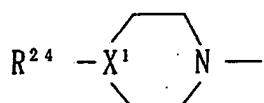


（式中、 R^{20} と R^{21} は同一または異なって、それぞれ水素、アリール、アラルキルまたはハロゲン、水酸基、ニトロ、アミノ、置換アミノで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであるか、また R^{20} と R^{21} は隣接する窒素原子とともに直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有してもよい（付加的窒素原子は1～4個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アラルキル、ジアリールアルキルで置換されていてもよい）3～7員環を形成する）により表される基、式

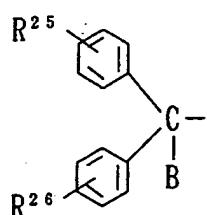


（式中、 R^{22} および R^{23} は同一または異なって、それぞれ水素；ハロゲン、水酸基、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノもしくはC-結合異項環基（炭素類は窒素、酸素または硫黄原子によって中断されていてもよい）で置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状アルキル、アルケニルまたはアルキニル；水酸基、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノまたは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（このアルキル基はハロゲン、水酸基で置換されていてもよい）でモノもしくはジ置換されていてもよい、直鎖状または分枝鎖状のアルキルカルボニル；アリールカルボニル；アリールスルホ

ニル；アルキルスルホニル；またはR²²とR²³は隣接する窒素原子とともに直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい（各付加的窒素原子は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよい）飽和もしくは不飽和の3～7員環を形成することを意味する。）により表される基、式



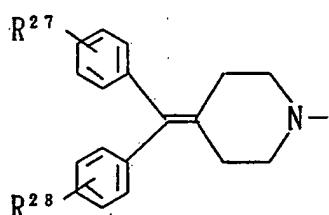
（式中、R²⁴はアリール、アラルキル、アリールカルボニル、式



（式中、R²⁵、R²⁶はそれぞれ同一または異なって水素、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、アルキルまたはアルコキシを、Bは水素、水酸基またはエステル化された水酸基を示す。）

により表される基もしくは水酸基および/またはカルボニル基を有するアルキルを、X¹はCHまたは窒素原子を示す。）

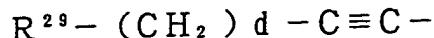
により表される基または式



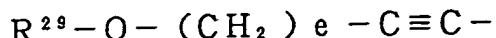
（式中、R²⁷、R²⁸はそれぞれ同一または異なって水素、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、アルキルまたはアルコキシを示す。）

により表される基を示す。)

により表される基または式

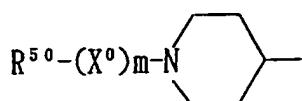


(式中、 R^{29} はアリールまたは水素添加されていてもよいヘテロアリールを、 d は0, 1または2を示す。)、式



(式中、 R^{29} は前記と同義であり、 e は1または2を示す。)

により表される基、または式



(式中、 X^0 は $-OCO-$ 、 $-N(R^{51})CO-$ (R^{51} は水素またはアルキルを示す) または $-CO-$ を示す。 m は0または1を示す。 R^{50} はアルキル、アルキニル、 $-(CH_2)^aCN$ (a は1~6の整数を示す。)、 $-(CH_2)^bR^{52}$ (b は0または1~6の整数を示す。 R^{52} はシクロアルキル、モルホリノ、チエニル、アルコキシ、アリール、イミダゾリルまたはテトラヒドロピラニルを示す。)、2-フェニルエチニル、 $-SO_2N(R^{53})(R^{54})$ (R^{53} , R^{54} は同一または異なって、水素、アルキルを示すか、 R^{53} , R^{54} は隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。) または2-チエニルスルホニルを示す。) により表される基を示す。

あるいは、隣接する R^{17} と R^{18} は結合してチオフェン環に縮合する飽和または不飽和の5, 6もしくは7員環を形成することができ、該環は置換基 R^{a30} として、水素、ハロゲン、アルキル、式 $R^{19}-A-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基または式 $(R^{20})(R^{21})NCO-$ または $(R^{20})(R^{21})N-SO_2-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基で置換されていてもよい。あるいは R^{17} と R^{18} は結合して異項原子として酸素、硫黄または $-N(R^{b30})-$ を含有する5, 6または7員の異項環を形成することもできる。

Rb^{30} としては水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アロイル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、式 $R^{19}-A-$
 (式中、各記号は前記と同義である)により表される基、式

(R²⁰) (R²¹) NCO- (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基、式 (R²⁰) (R²¹) N-SO₂- (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基、式 Ra³¹-SO₂- (式中、Ra³¹ はアルキル；フェニルまたは場合によってはハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルキルスルホニル、アルキルチオ、ハロアルキルまたは任意に置換されたフェノキシで置換されたフェニル；またはヘテロアリールまたはナフチルを表す。)

により表される基、式 $Rb^{3+} - NH - C = V^1$

(式中、Y¹ は酸素原子または硫黄原子を表し、Rb³¹ はアルケニル、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル；アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルスルホニル、ハロゲンまたはハロアルキルの 1～3 個で置換されたフェニル；キノリル；またはフェニル、ヘテロアリールもしくはナフチルで置換されたスルホニルを表す。)

により表される基、または式 $Rc^{3-} - S - CH_2 - \overset{\text{Y}^1}{\underset{\parallel}{C}} -$

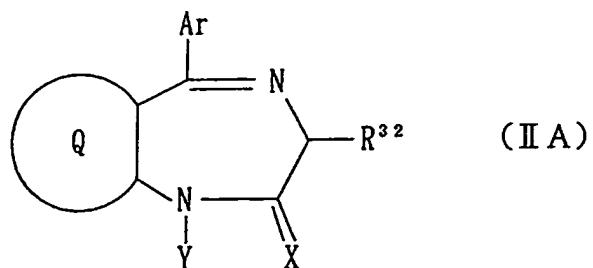
(式中、Y¹ は酸素原子または硫黄原子を表し、Rc³¹ はアルキル；フェニル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルもしくは置換されていてもよいフェノキシで置換されたフェニル；ヘテロアリールを示す。)

により表される基を示す。

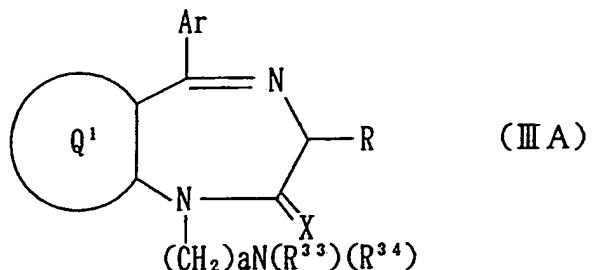
上記定義中、「アリール」、「アリールオキシ」、「アリールオキシアルキル」、「アリールカルボニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキル」、「アラルキルオキシ」、「アラルキルオキシカルボニル」、「アラルケニル」、「ア

「ラルキニル」、「ジアリールアルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリールアルキル」とは環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシルオキシから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。「シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロアルキルカルボニルカルボニル」、「シクロアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアミノカルボニル」における「シクロアルキル」は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

また本発明は、一般式

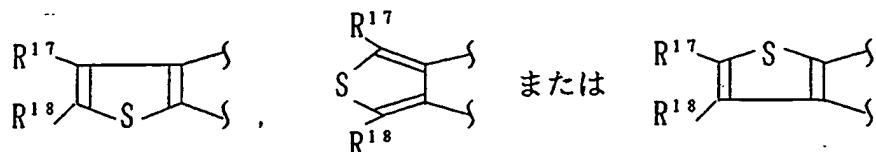


(式中、 R^{32} は置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいフェニルアルキルを示し、他の各記号は前記に記載の通りである。)により表されるジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩、および一般式



(式中、 a は1～6の整数を、 R^{33} 、 R^{34} は同一または異なってアルキル、アラルキルを示すか、または R^{33} 、 R^{34} は結合して5～7員環を形成し、環内に窒素、

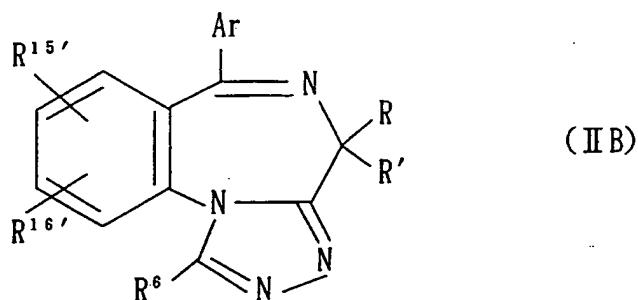
硫黄、酸素原子を有していてもよい。環Q¹ は



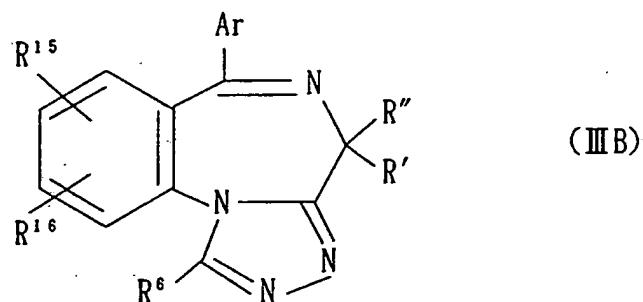
(ここで、R¹⁷, R¹⁸は前記に記載の通りである。) を示し、他の各記号は前記に記載の通りである。]

により表されるジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

また、本発明は一般式

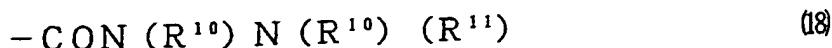
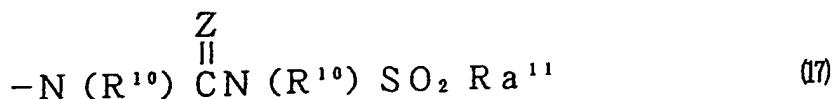
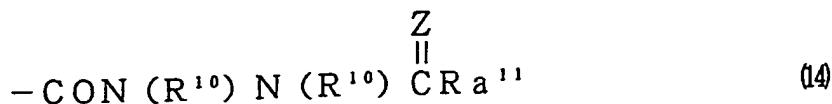


(式中、R^{15'} は炭素数 8 ~ 15 のアルキルまたはアラルキルを示し、R^{16'} は水素を示し、他の各記号は前記に記載の通りである。) により表されるベンゾトリアゾロジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩、および一般式



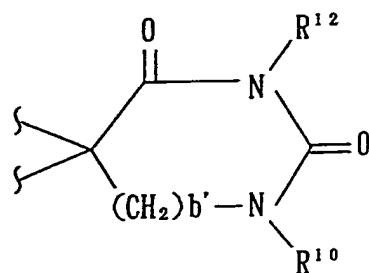
(式中、R'' は式





(式中、Pyは置換されていてもよいピリジルを示し、他の各記号は前記に記載の通りである。)

から選ばれる基を示し、R'は水素を示すか、またはR''とR'は結合して



(式中、各記号は前記に記載の通りである。)

により表されるスピロ環を形成する基を示し、他の各記号は前記に記載の通りである。]により表されるベンゾトリアゾロジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

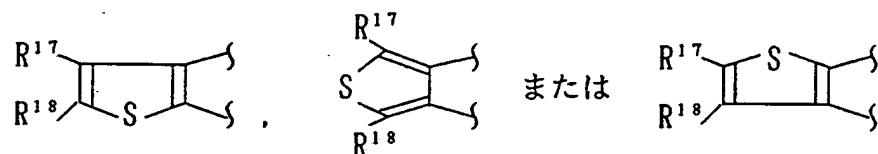
本発明の好ましい態様としては以下のものが挙げられる。

- (1) Wが-N(R³⁶) - (ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する) である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。
- (2) Wが-N(R³⁶) - (ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する) を示し、XとYは結合して=N-N=C(R⁶) - (ここで、R⁶は前記に記載の通りで

ある)を形成する基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治療方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(3) Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、XとYは結合して=N-N=C(R^{6'})-(ここで、R^{6'}は炭素数6~20個のアルキルを示す)を形成する基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治療方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

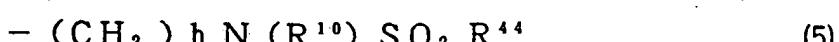
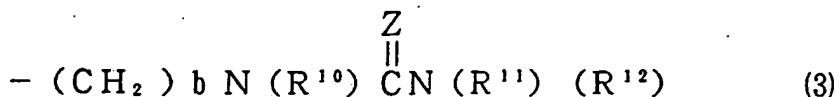
(4) 環Qが

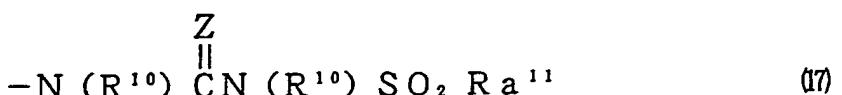
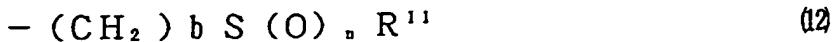
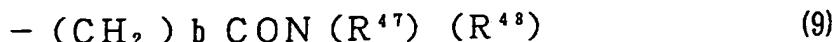
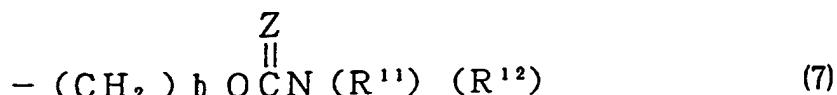


(式中、R¹⁷、R¹⁸は前記に記載の通りである。)

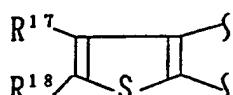
である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治療方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(5) Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、Rがアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキルまたは式



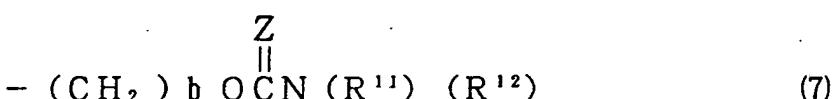
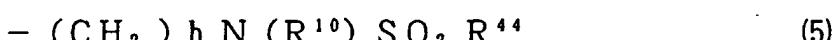
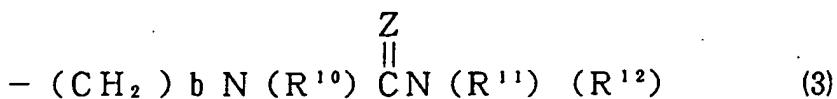


(式中、各記号は前記に記載の通りである。) から選ばれる基であり、環Qが、

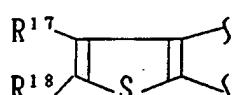


(式中、各記号は前記に記載の通りである。) により表される基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(6) Wが $-N(R^{36})-$ （ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する）を示し、Rがアルキル、アリール、アラルキル、または式



（式中、各記号は前記に記載の通りである。）から選ばれる基であり、環Qが



（式中、各記号は前記に記載の通りである。）により表される基である一般式

（I）の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(7) 9-第3級ブチル-4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6-メチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン、
3-[4-(2-クロロフェニル)-6, 9-ジメチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-2-イル]プロピオン酸モルホリド、
4-(2-クロロフェニル)-6, 9-ジメチル-2-(3-モルホリノブ

ロピル) - 6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a]
[1, 4] ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6-プロピル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4]
トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4]
トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6-フェニル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4]
トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

6-ベンジル-4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4]
トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼビン-6-イル)-2-インドールカルボキサミド、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼビン-6-イル)-3-インドールアセトアミド、

6-ベンゾイルアミノ-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(3-(3-トリル)ウレイド)-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

8S-(+)-6-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8, 11-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8H-ピリド [4',

3' : 4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a]
 [1, 4] ジアゼピン、

6-(2-クロロフェニル)-8, 9-ジヒドロ-1, 4-ジメチル-8-
 モルホリノカルボニル-4H, 7H-シクロペンタ [4, 5] チエノ [3, 2-
 f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [
 3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-
 6-イル) 酢酸、

N-(2-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチ
 ル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4,
 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) アセトアミド、

N-フェニル-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-
 6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼ
 ピン-6-イル) アセトアミド、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエ
 ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピ
 ン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、

(4-(4-メトキシフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ
 [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-
 6-イル)-N-(3-メチルフェニル) カーバメイト、

4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-フェニルアセ
 チルアミノ-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-
 a] [1, 4] ジアゼピン、

N-(4-クロロフェニル)-N'-(4-(4-クロロフェニル)-2-
 エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [
 4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) ウレア、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエ
 ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピ

ン-6-イル) -N' - (3-メトキシフェニル) ウレア、

N- (4- (4-クロロフェニル) -2-ヘキシル-9-メチル-6H-チ
エノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼ
ピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2, 3, 9-トリメチル-6H-チエ
ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピ
ン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -9-シクロヘキシル-2-エチル-6
H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4]
ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メトキシフェニル) ウレア、

N- (2-エチル-9-メチル-4- (4-メチルフェニル) -6H-チエ
ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピ
ン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエ
ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピ
ン-6-イル) -N' -フェニルウレア、

N- (2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6H-チエノ [3, 2-f]
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -
N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (4-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエ
ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピ
ン-6-イル) -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエ
ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピ
ン-6-イル) -N' -フェニルチオウレア、

N- (2-ブチル-4- (4-クロロフェニル) -9-メチル-6H-チエ
ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピ
ン-6-イル) -N' - (3-メチルウェニル) ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-シクロヘキシリ-6
H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]
ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(3-フェニ
ルプロピル)-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3
-a] [1, 4]ジアゼピン、

2-エチル-4-フェニル-9-ウンデシリ-4H, 6H-チエノ[2, 3
-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピン、

6-(2-クロロフェニル)-1-ウンデシリ-7, 8, 9, 10-ヘキサ
ヒドロ-4H, 6H-トリアゾロ[3, 4-c] [1]ベンゾチエノ[2, 3-e] [1, 4]オキサゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチ
ル)-9-メチル-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ
ロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピン、

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-(3-(4-イソブチルフ
ェニル)プロピル)-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリア
ゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピン、

2-エチル-9-ヘプチル-4-(4-メトキシフェニル)-4H, 6H-
チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキ
サゼピン、

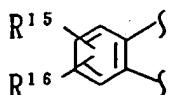
2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-9-ウンデシリ-4H, 6H-
チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキ
サゼピン、

2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシリ-4H, 6
H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]
オキサゼピン、および

2-エチル-4-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-9-
ウンデシリ-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3,

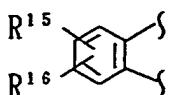
4-c] [1, 4] オキサゼピンから選ばれる一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(8) 環Qが

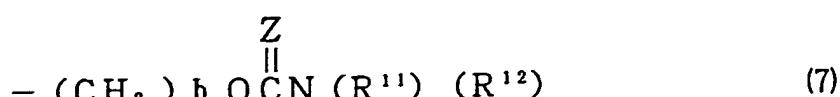
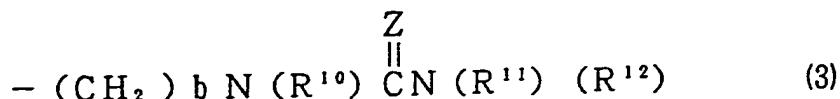


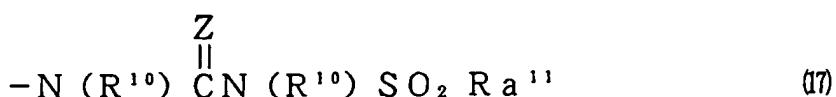
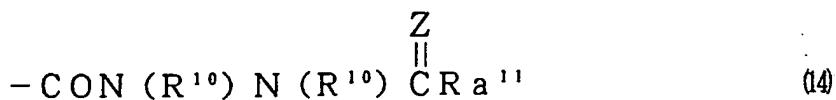
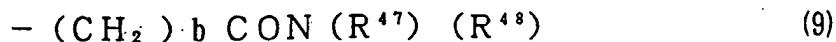
(式中、R¹⁵, R¹⁶は前記に記載の通りである。) である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(9) 環Qが



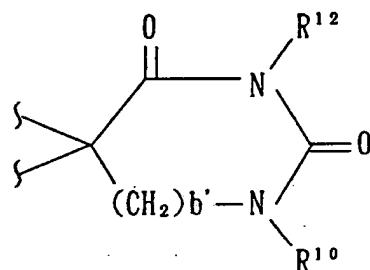
(式中、R¹⁵, R¹⁶は前記に記載の通りである。) を示し、Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶は水素を示すか、またはR³⁵とともに結合を形成する) または-O-を示し、Rは水素、ヘテロアリールアルキルまたは式





(式中、各記号は前記に記載の通りである。) から選ばれる基を示し、

R' が水素または $-\text{COOR}^8$ (R^8 は前記に記載の通りである) を示すか、
または R と R' は結合して



(式中、各記号は前記に記載の通りである。) により表されるスピロ環を形成する基である一般式 (I) の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治療方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(10) 6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H, 6H-[1, 2, 4]

トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

8-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリ
アゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

9-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリ

アゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H-[1, 2, 4] トリ
アゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H, 5H, 6H-[1,
2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
6-(4-クロロフェニル)-1-(3-(イソブチルフェニル)プロピル)
-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
N-ベンゾイル-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H
-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-
イル)ウレア、
N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] ト
リアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(2
-ピリジル)ウレア、
N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] ト
リアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3
-メトキシフェニル)ウレア、
N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] ト
リアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(2
-メトキシフェニル)ウレア、
N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] ト
リアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3
-トリル)ウレア、
N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] ト
リアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-フェ
ニル-オキサリルジアミド、

N- (1-メチル-6-(2-チエニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3-トリル)ウレア、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'--(3'-(3-トリル)-2', 4'-(ジオキソイミダゾリジン))、

N- (6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3-トリル)ウレア、

(1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル-p-トルエンスルフォネート、

N- (6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N- [6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル]-N'-(3-トリル)ウレア、

N- (3-トリル)-O-((1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル)カルバメート、

N- (2-メトキシフェニル)-O-((1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル)カルバメート、

(1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチルフェニルアセテート、

6-(4-クロロフェニル)-4-(3-インドリルメチル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-O-ベンジルカルバメート、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ベンジルスルフォンアミド、

(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドラジド、

N'-p-トシリ-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドラジド、

O-ベンジル-N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドロキサメート、

N-ベンジル-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボキサミド、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル-2-インドールカルボキサミド、

N-ベンジル-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(シクロヘキシル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-2-インド

ールカルボキサミド、

8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

8-クロロ-6-フェニル-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、および

8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-4H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ベンゾジアゼピンから選ばれる一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬、当該化合物を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治疗方法、および骨粗鬆症治療薬を製造するための当該化合物の使用。

(1) 8-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

9-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

N-ベンゾイル-N'-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、

N-(p-トシリル)-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(2-ピリジル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3-ピリジル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-フェ

ニルーオキサリルジアミド、

N-(1-メチル-6-(2-チエニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3-トリル)ウレア、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'--(3'-(3-トリル)-2', 4'-ジオキソイミダゾリジン)、

N'-フェニル-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドラジド、

N'-ベンゾイル-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドラジド、

O-ベンジル-N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドラキサメート、

N-ベンジル-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボキサミド、

6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H, 5H, 6H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

(1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル-p-トルエンスルフォネート、

(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドラジド、

N'-p-トシリ-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)

カルボヒドラジド、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル-2-インドールカルボキサミド、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(シクロヘキシル)ウレア、および

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-2-インドールカルボキサミドから選ばれるベンゾトリアゾロジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩。

本明細書において各置換基の定義は次の通りである。

A_r、R¹、R⁵ および R⁶ におけるアリールとはフェニルを意味し、環上にハロゲン（塩素、臭素、フッ素など）、アルキル（炭素数1～6のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど）、アルコキシ（炭素数1～6のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ヘキシルオキシなど）、ハロアルキル（アルキル部が炭素数1～4のアルキルであって、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロプロピル、クロロブチルなど）、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシルオキシ（アシル部が炭素数2～5のアルカノイル（アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイルなど）、またはアロイル（環上にハロゲン（前記と同義）、アルキル（前記と同義）、アルコキシ（前記と同義）、ハロアルキル（前記と同義）、水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいベンゾイル（ベンゾイル、クロロベンゾイル、メチルベンゾイル、メトキシベンゾイルなど）を意味する。）またはアラルキル（アルキル部の炭素数が1～6であって、環上にハロゲン（前記と同義）、アルキル（前記と同義）、アルコキシ（前記と同義）、水酸基から選ばれ

る1～3個の置換基を有していてもよいベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなど)から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

A_rにおけるヘテロアリールとは、ピリジル、チエニルを意味し、環上にハロゲン(塩素、臭素、フッ素など)、アルキル(炭素数1～6のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど)、アルコキシ(炭素数1～6のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ヘキシルオキシなど)、ハロアルキル(アルキル部が炭素数1～4のアルキルであって、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロプロピル、クロロブチルなど)、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシルオキシ(アシル部が炭素数2～5のアルカノイル(アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイルなど)、またはアロイル(環上にハロゲン(前記と同義)、アルキル(前記と同義)、アルコキシ(前記と同義)、ハロアルキル(前記と同義)、水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいベンゾイル(ベンゾイル、クロロベンゾイル、メチルベンゾイル、メトキシベンゾイルなど)を意味する。)から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

本明細書においてアルキルとは、特にことわらない限り炭素数1～20のアルキルを示し、直鎖または分枝鎖状でもよく、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、第3級ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、2,2-ジエチルオクチル、1,1,3,3-テトラメチルブチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ペンタデシル、オクタデシル、ヘプタデシル、エイコシルなどが挙げらる。該アルキルの好ましい炭素数は1～6個である。

アルケニルとは、特にことわらない限り炭素数2～20個のアルケニルを示し、ビニル、プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、3-メチル-1-ブテニル、2,3-ジメチル-1-ブテニル、3,4,5-トリメチル-1-ブテニル、3-ブテニル、3-ヘキセニル、5-ドデセニル、6-エチル-3-デセニル、1-ブテニル、3-ヘキセニル、5-ドデセニル、6-エチル-3-デセニル、1-

1, 11-ジメチル-7-テトラデセニル、14-オクタデセニル、8-エイコセニルなどが挙げられる。該アルケニルの好ましい炭素数は、2～8個である。

アルキニルとは、特にことわらない限り炭素数2～20個のアルキニルを示し、1-プロピニル、3-メチル-1-ブチニル、1, 4-ジメチル-1-ヘキシニル、エチニル、プロパルギル、3-ヘキシニル、3, 4-ジエチル-1-オクチニル、5-ドデシル、6-エチル-3-デシニル、11, 11-ジメチル-7-テトラデシニル、14-オクタデシニル、8-エイコシニルなど挙げられる。該アルキニルの好ましい炭素数は、2～8個である。

アラルキルとは、アリール部がフェニルを意味し、かつアルキル部が炭素数1～6のアルキルであるアリールアルキルであって、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルヘキシルなどが挙げられ、フェニル環上にはハロゲン（塩素、臭素、フッ素など）、アルキル（炭素数1～6のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど）、アルコキシ（炭素数1～6のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ヘキシルオキシなど）、ハロアルキル（アルキル部が炭素数1～4のアルキルであって、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロプロピル、クロロブチルなど）、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシルオキシ（アシル部が炭素数2～5のアルカノイル（アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイルなど）、またはアロイル（環上にハロゲン（前記と同義）、アルキル（前記と同義）、アルコキシ（前記と同義）、ハロアルキル（前記と同義）、水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいベンゾイル（ベンゾイル、クロロベンゾイル、メチルベンゾイル、メトキシベンゾイルなど）を意味する。）から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

シクロアルキルとは、炭素数3～10個を有し、たとえば、シクロプロピル、2, 3-ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、3-メチルシクロブチル、シクロペンチル、3, 4-ジメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、4-メチル

シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、アダマンチル、ビシクロ[3.3.0]オクタン-1-イル、ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルなどが挙げられる。

R^2 、 R^3 または R^{41} 、 R^{42} または R^{53} 、 R^{54} が隣接する窒素原子とともに形成する複素環としては、1-ピロリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、1-ピペラジニル、4-アルキル置換-1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

ハロゲンとは、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を示す。

シクロアルキルアルキルとは、シクロアルキル部が炭素数3～10個、アルキル部が炭素数1～6個、好ましくは1～3個であって、たとえばシクロプロピルメチル、2,3-ジメチルシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、3-メチルシクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、3,4-ジメチルシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、ノルボルニルメチル、1-アダマンチルメチル、ビシクロ[3.3.0]オクタン-1-イルメチル、ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルメチルなどが挙げられる。

R^5 および R^6 におけるヘテロアリールとは、酸素、硫黄および置換されていてもよい窒素から選ばれるヘテロ原子を環構成原子として少なくとも1個有していてもよく、また環上に前記した置換基を有していてもよいアリールまたはヘテロアリールと縮合していてもよい5～7員環を意味し、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、ベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、ベンゾオキサジニルなどが挙げられ、該環上にはハロゲン（塩素、臭素、フッ素など）、アルキル（炭素数1～6のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど）、アルコキシ（炭素数1～6のアルコキシであって、

メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ヘキシルオキシなど)、ハロアルキル(アルキル部が炭素数1~4のアルキルであって、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペントフルオロプロピル、クロロブチルなど)、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシルオキシ(アシル部が炭素数2~5のアルカノイル(アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイルなど)、またはアロイル(環上にハロゲン(前記と同義)、アルキル(前記と同義)、アルコキシ(前記と同義)、ハロアルキル(前記と同義)、水酸基から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいベンゾイル(ベンゾイル、クロロベンゾイル、メチルベンゾイル、メトキシベンゾイルなど)を意味する。)から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい。

ヘテロアリールアルキルとは、その環上にハロゲン、炭素数1~6のアルキル、炭素数1~6のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、シアノおよび水酸基から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよく、アルキル部の炭素数が1~4個、好ましくは1~2個であって、環を構成するヘテロ原子が窒素、酸素あるいは硫黄等であるものである。たとえばピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)メチル、キノリル(2-キノリル、3-キノリルなど)メチル、インドリル(2-インドリル、3-インドリルなど)メチル、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)メチル、フリル(2-フリル、3-フリル)メチル、ベンゾフリル(2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリルなど)メチル、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル、2-ベンゾチアゾリルメチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(2-フリル)エチルなどが挙げられる。

アリールオキシアルキルとは、アリール部がフェニルを意味し、かつアルキル部が炭素数1~6のアルキルであるアリールオキシアルキルであって、フェノキシメチル、フェノキシエチル、フェノキシプロピル、フェノキシブチル、フェノキシヘキシルなどが挙げられ、フェニル環上にはハロゲン(塩素、臭素、フッ素など)、アルキル(炭素数1~6のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチ

ル、ヘキシルなど)、アルコキシ(炭素数1～6のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ヘキシルオキシなど)、ハロアルキル(アルキル部が炭素数1～4のアルキルであって、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペントフルオロプロピル、クロロブチルなど)、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシルオキシ(アシル部が炭素数2～5のアルカノイル(アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイルなど)、またはアロイル(環上にハロゲン(前記と同義)、アルキル(前記と同義)、アルコキシ(前記と同義)、ハロアルキル(前記と同義)、水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいベンゾイル(ベンゾイル、クロロベンゾイル、メチルベンゾイル、メトキシベンゾイルなど)を意味する。)から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

ハロアルキルとは、アルキル部が炭素数1～5のハロアルキルであって、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペントフルオロプロピル、クロロブチルなどが挙げられる。

アリールとは、その芳香環上にハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、シアノおよび水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられる。

ヘテロアリールとは、環を構成するヘテロ原子が窒素、酸素あるいは硫黄等であり、その環上にハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、シアノおよび水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよく、たとえばピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、キノリル(2-キノリル、3-キノリルなど)、インドリル(2-インドリル、3-インドリルなど)、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)、フリル(2-フリル、3-フリル)、ベンゾフリル(2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリルなど)、1H-ベンゾイミダゾール-2-イル、2-ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。

アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシリオキシなどの炭素数1～6のアルコキシが挙げられる。

アシルとは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイルなどの炭素数2～5のアルカノイルまたはベンゾイルなどが挙げられる。

アシルオキシとは、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ピバロイルオキシなどの炭素数2～5のアルカノイルオキシまたはベンゾイルオキシを示す。

アルキルで置換されたアミノとは、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノなどの炭素数1～5のアルキルでモノまたはジ置換されたアルキルアミノを示す。

環状アミノとは、ピロリジニル、ピペリジノ、さらにヘテロ原子として酸素、硫黄、窒素原子を有するモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニルなどが挙げられ、窒素原子にはアルキル、アラルキルが置換しうる。

アルキルで置換されたカルバモイルとはメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイルなどの炭素数1～5のアルキルでモノまたはジ置換されたアルキルカルバモイルを示す。

環状アミノカルボニルとは、環状アミノ部が前記のものを示し、例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルなどを示す。

アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部が炭素数1～5であるアルコキシカルボニルを示す。

アラルキルオキシカルボニルとは、ベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニルプロポキシカルボニルなどのアルコキシ部が

炭素数1～5であるフェニルアルコキシカルボニルであり、置換基としてハロゲン、ニトロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチルなどを有していてもよい。

アルキルカルボニルとは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイルなどのアルキル部が炭素数1～5個のアルキルカルボニルを示す。

アルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレン、デカメチレンなどの炭素数1～10のアルキレンが挙げられ、これらは適宜分枝鎖を有していても良く、また1～3個の水酸基が置換していてもよい。

アルケニレンとは、ビニレン、プロペニレン、ブチニレン、ヘキセニレン、オクテニレンなどの分枝鎖を有していてもよい炭素数2～8個のアルケニレンを、またアルキニレンとは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ヘキシニレン、オクチニレンなどの分枝鎖を有していてもよい炭素数2～8個のアルキニレンを示す。

アリールオキシとは、フェノキシ、ナフチルオキシなどが挙げられる。

アラルキルオキシとは、アルキル部の炭素数が1～6のアラルキルオキシであって、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシなどが挙げられる。

1～3個の水酸基で置換された炭素数2～18のアルケニルもしくはアルキニルとは、3-ヒドロキシ-1-プロペニル、3-メチル-3-ヒドロキシ-1-ブテニル、3, 4-ジヒドロキシ-1-ブテニル、3, 4, 5-トリヒドロキシ-1-ヘキセニル、3-ヒドロキシ-1-プロピニル、1-ヒドロキシ-2-ブチニル、1, 4-ジヒドロキシ-2-ブチニルなどを示す。

1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニル部もしくはアルキニル部を有するアラルケニルもしくはアラルキニルとは、3-フェニル-1-プロピニル、3-フェニル-2-ブテニル、3-(4-メチルフェニル)-2-ブテニル、2-メチル-4-フェニル-1-ブテニル、4-(4-メチルフェニル)-1-ブテニル、4-フェニル-1-ブテニル、3-フェニル-1-

プロピニル、4-(3-メトキシフェニル)-2-ブチニル、4-フェニル-3-メチル-1-ブチニル、4-フェニル-1-ブチニル、4-(4-メチルフェニル)-1-ブチニル、または3-フェニル-3-ヒドロキシ-1-ブテニル、3-フェニル-4-ヒドロキシ-1-ヘキセニル、3-フェニル-3-ヒドロキシ-1-プロピニル、3,4-ジヒドロキシ-5-フェニル-1-ペンチニル、4-(2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-2-ブチニルなどを示す。

R^{20} 、 R^{21} または R^{22} 、 R^{23} の定義において、隣接する窒素原子とともに結合して形成される、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を有していてもよい(各付加的窒素原子は1~4個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アラルキルまたはジアリールアルキルで置換されていてもよい)飽和もしくは不飽和3~7員環とは、たとえば1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、1-アゼビニル、1-パーアヒドロアゼビニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-メチル-1-ピペラジニル、2,6-ジメチルモルホリノ、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1-ピラゾリル、1-ピロリル、4-ベンジル-1-ピペラジニル、4-ベンジルピペリジノ、4-ジフェニルメチルピペリジノ、4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニルなどを示す。

ハロゲン、水酸基、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノもしくはC-結合異項環基(炭素類は、窒素、酸素または硫黄によって中断されてもよい)で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルケニルまたはアルキニルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、エチニル、2-プロピニル、クロロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチル、2-モルホリノエチル、2-ピペリジノエチル、フルフリル、2-(2-インドリル)エチル、2-テニル、2-ピリジルメチル、2-キノリ

ルメチル、2-ピリミジニルメチルなどが挙げられる。

水酸基、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノまたは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（このアルキルは、ハロゲン、水酸基で置換されていてもよい）でモノもしくはジ置換されていてもよい、直鎖状または分枝鎖状のアルキルカルボニルとは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイルなど、またはこれらが水酸基、塩素、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、モルホリノ、メチル、エチルなどにより置換されたものを示す。

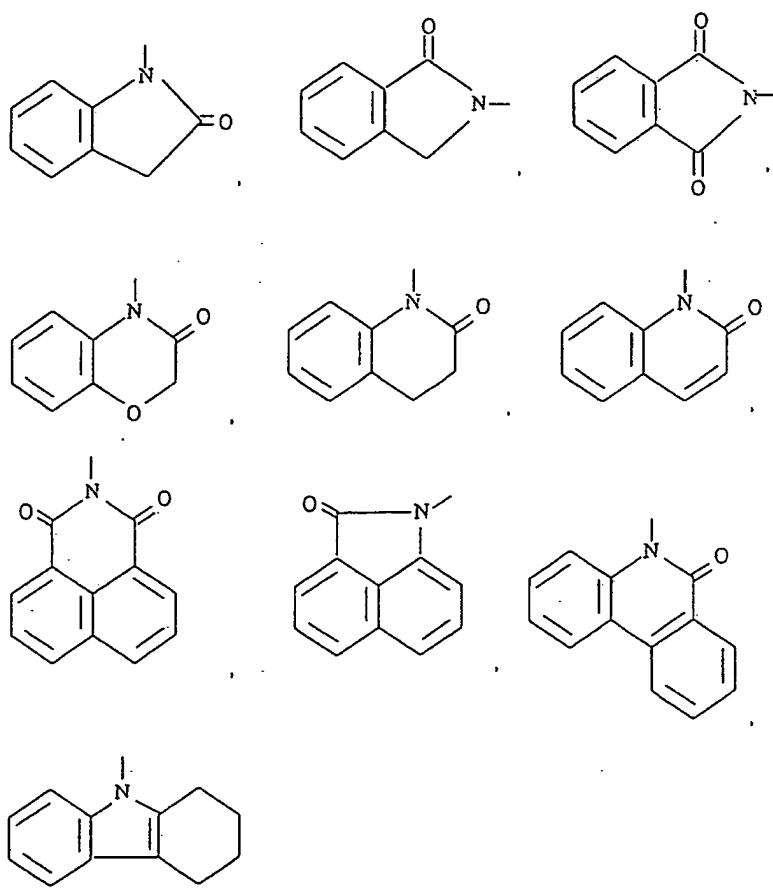
アリールカルボニルとはベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、2-クロロベンゾイル、4-メチルベンゾイルなどを示す。

アリールスルホニルとは例えばフェニルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、4-アミノフェニルスルホニル、4-アセチルアミノフェニルスルホニルを示す。

アルキルスルホニルとは、たとえばメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタンスルホニルを示す。

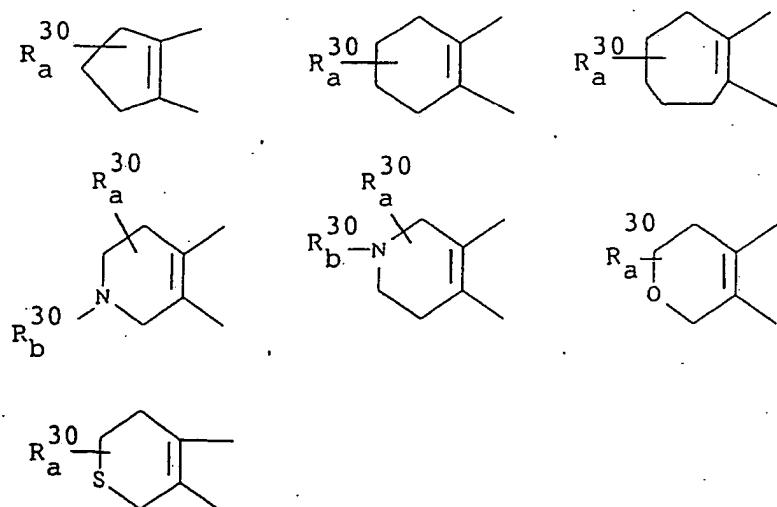
R^{24} におけるアリールカルボニルとは、ベンゾイル、チアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニルなどを、水酸基および／またはカルボニルを有するアルキルとは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、イソブチリルなどを示す。

水素添加されていてもよいヘテロアリールとは、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む单環式の5-、6-または7-員の複素環式基或いは二または三環式の複素環式基を表わし、該基は、低級アルキル、低級アルコキシ、オキソ、ヒドロキシ、塩素またはフッ素で置換、好ましくは一または二置換されていてもよくなとえば、



などの基が挙げられる。

R^{17} と R^{18} が結合してチオフェン環に縮合する飽和または不飽和の5, 6もしくは7員環としては、たとえば



などを示す。

シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル中のシクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられ、これらにハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、フェニルなどが置換していてもよい。

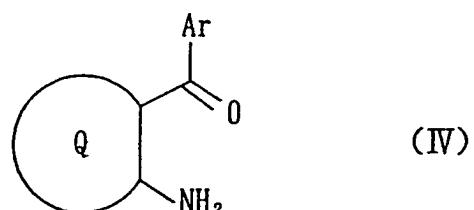
本発明化合物が1個またはそれ以上の不斉炭素原子を有する場合にはラセミ体、ジアステレオ異性体及び個々の光学異性体が存在しうるが、本発明はそれら全てを包含する。

一般式(I)の化合物の大部分は、従来の技術の欄に示した公報に記載の方法によって製造し、分離、精製することができる。

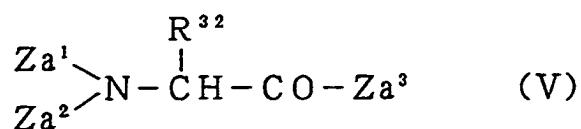
一般式(I)の化合物のうち新規化合物は、以下の方法によって製造することができる。

方法1

特開平2-256681号等に記載されているアミノケトン

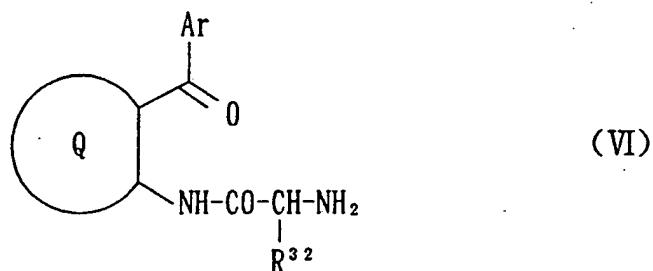


(式中、各記号は前記と同意義である。)と一般式

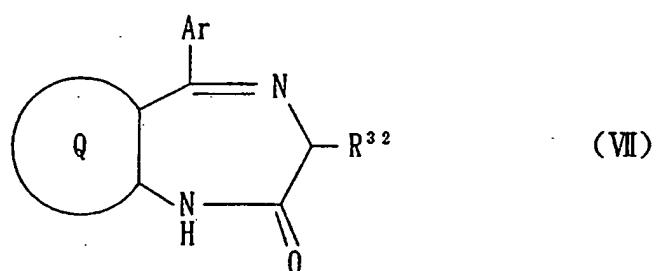


(式中、Za¹、Za²は水素またはtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどのアミノ保護基を示すか、ともにフタロイルなどのアミノ保護基を

示す。Za³は水酸基またはカルボキシル基の反応活性基（ハロゲン、混合酸無水物形成基、イミダゾリジド形成基など）を示す。）で表される化合物を反応させてアシリル体とした後、ヒドラジンヒドロアート等を用いて常法により保護基を除去する。このようにして得られた化合物

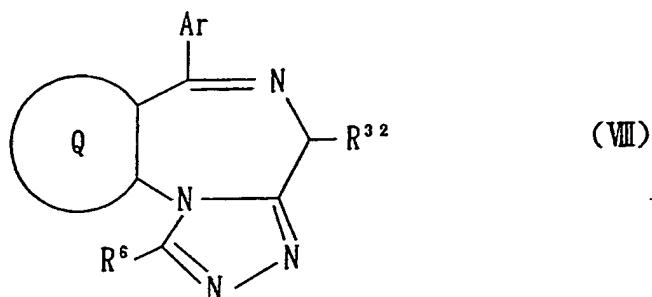


（式中、各記号は前記と同義である。）をエタノール、イソプロピルアルコール、ベンゼン、トルエンなどの不活性溶媒中、酢酸、プロピオン酸、シリカゲルなどの弱酸の存在下に室温または加熱下に脱水閉環反応に付することにより一般式（VII）で表す化合物を得ることができる。



（式中、各記号は前記と同義である。）

化合物（VII）から、特開平1-156982号あるいは特開平2-256681号公報記載の方法により、化合物（VIII）へ誘導できる。

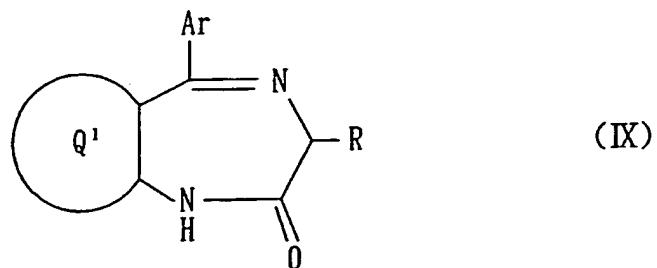


(式中、各記号は前記と同義である。)

なお、化合物 (VII) と化合物 (VIII) は化合物 (II A) に含まれる。

一般式 (IV) の化合物と一般式 (V) の化合物との反応および保護基の脱離反応は、たとえば「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫著、丸善）、「Protective Groups in Organic Synthesis」（T.W. Green & P.G. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行）に記載された方法に準じて行われる。これら公知文献には、上記例示したものを含めて各種のアミノ保護基が挙げられ、本方法においてもそれらが使用できることはいうまでもない。

方法 2



(式中、各記号は前記と同義である。)

たとえば、上記の化合物 (IX) をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中で水素化ナトリウム、水素化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの存在下一般式 (X) で表される化合物



(式中、H a 1 はハロゲンを示し、他の各記号は前記と同義である。)

と反応させることにより、前記一般式(ⅢA)の化合物を得ることができる。

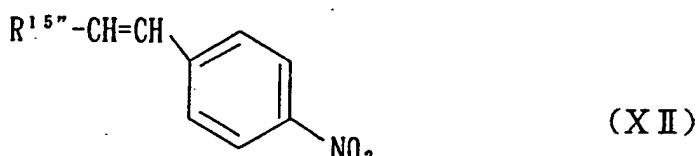
なお、一般式(ⅡB)の化合物の原料化合物であるR^{15''}が炭素数8～15のアルキルまたはアラルキルである化合物(IV')は、以下の方法で製造する。

一般式



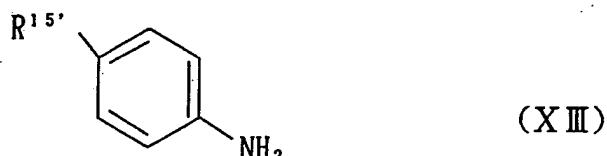
(式中、R^{15''}は前記R^{15'}より炭素数が2少ないアルキル、アラルキルを意味する。)

で表されるハロアルキルとトリフェニルfosfinをトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、反応させた後、n-ブチルリチウム等の塩基を加え、fosfiranを調製する。これにパラニトロベンズアルデヒドを反応させ(ウティヒ反応)、一般式



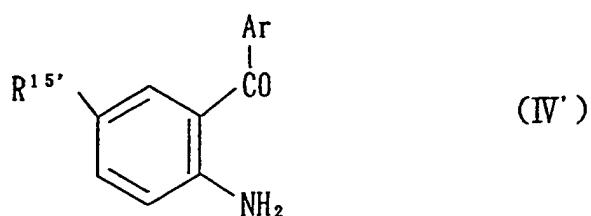
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。次いで、酢酸、塩酸等の酸の存在下、1～5気圧の水素で還元反応に付し、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。更に、ベンゾニトリル、塩化アルミニウム、三塩化ホウ素を加えて反応させ、一般式

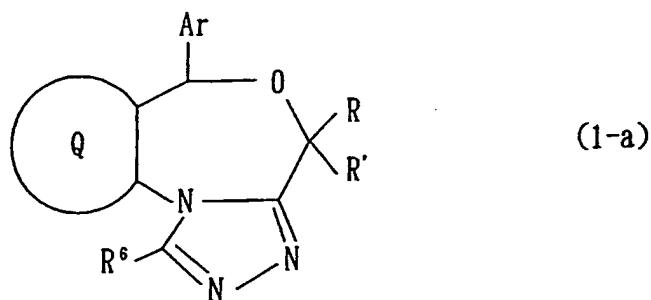


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法 3

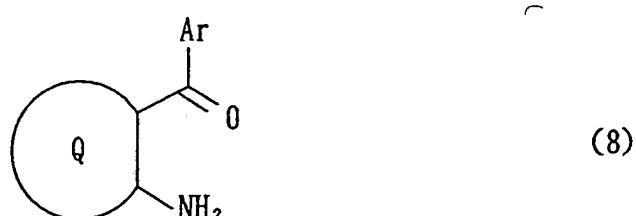
一般式 (I) においてWが-O-であり、XとYが結合して=N-N=C(R⁶)-を形成する一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物は、たとえば次のような方法によって合成される。

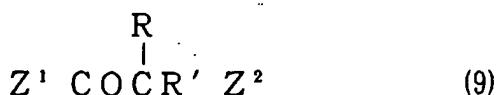
方法A



(式中、各記号は前記と同義である。)

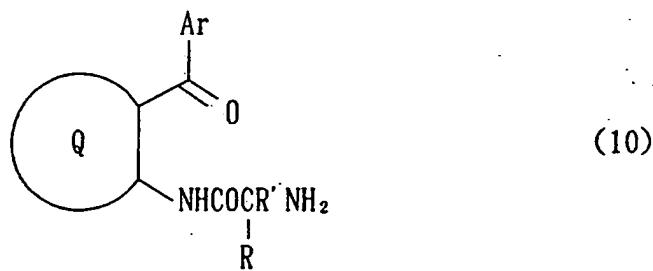
により表されるアミノケトンに、

(a) 一般式



(式中、 Z^1 、 Z^2 は同一または異なって塩素、臭素等のハロゲンを示し、R、 R' は前記と同義である。)

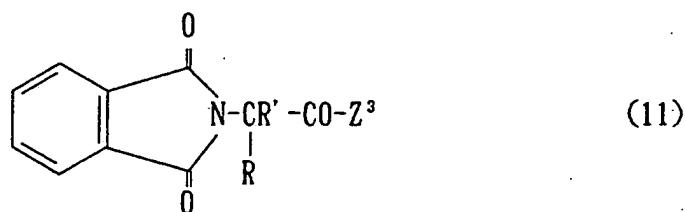
により表される化合物をアセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、冷却下、室温または加温下に反応させて、N-ハロアセチル体とし、必要により、さらにヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を反応させて、N-ヨウドアセチル体とし、その後のアンモニアを反応させて、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

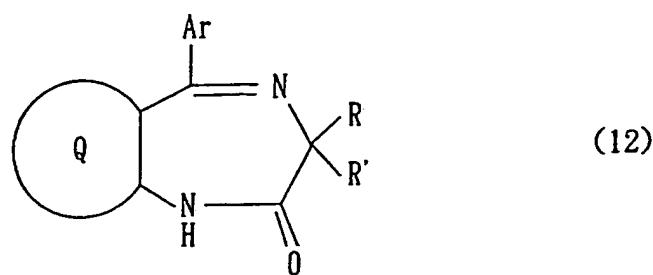
により表されるN-グリシル体を得る。または、

(b) 一般式



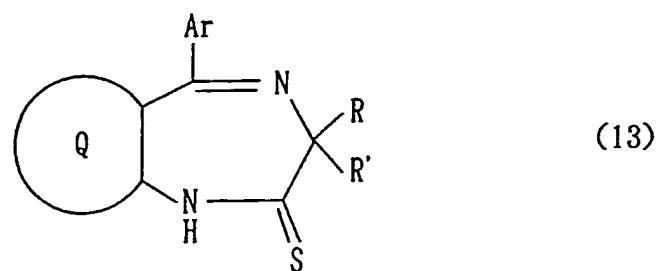
(式中、 Z^3 は塩素、臭素等のハロゲンを示し、R、 R' は前記と同義である。)により表される化合物を反応させてアセチル体とした後、ヒドラジンヒドロート等を用いて常法により保護基を除去することによっても一般式 (10) の化合物が得られる。

このようにして得られるN-ゲリシル体を反応に不活性な溶媒（エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等）中、好ましくは酢酸、プロピオン酸、シリカゲル等の弱酸触媒の存在下に室温または加熱下に脱水閉環反応に付すことにより、一般式



（式中、各記号は前記と同義である。）

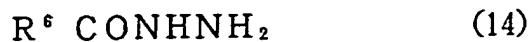
により表される化合物を得る。この一般式（12）の化合物にチオ化剤を反応させ、一般式



（式中、各記号は前記と同義である。）

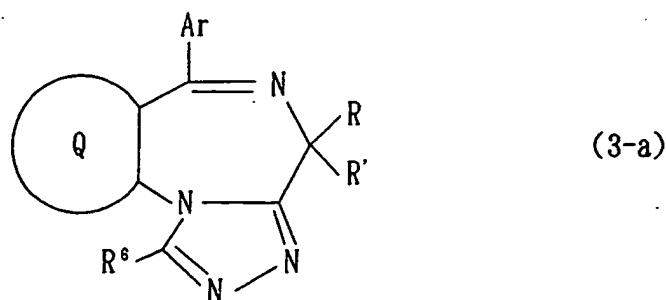
により表される化合物を得る。さらに、

(a) 一般式（13）の化合物と一般式



（式中、 R^6 は前記と同義である。）

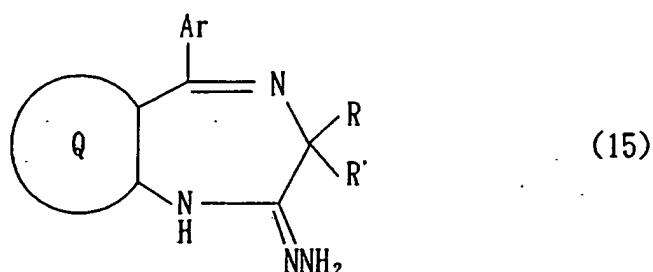
により表される化合物を反応させることによって一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表されるトリアゾロジアゼピン化合物を得る。または

(b) 一般式 (13) の化合物にヒドラジン水和物を反応させて得られる一般式



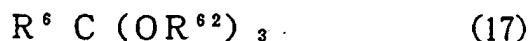
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物に一般式



(式中、 R^6 は前記と同義である。)

により表される化合物もしくはその反応誘導体、または一般式



(式中、 R^{62} は炭素数 1 ~ 5 個のアルキル (メチル、エチル等) を示し、 R^6 は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させることによっても一般式 (3-a) の化合物が得られる。

上記方法中、チオン化試薬としては、五硫化リン、Lawesson試薬 [2, 4-ビス (4-メトキシフェニル)-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド] などがあげられ、一般式 (16) の化合物の反応性誘導体と

しては、カルボン酸ハライド（カルボン酸クロリド、カルボン酸プロミドなど）、カルボン酸無水物、混合酸無水物（低級アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物など）、低級アルキルエステル（メチルエステル、エチルエス

テルなど）、活性エステル（ベンジルエステル、p-ニトロベンジルエステル、

p-ニトロフェニルエステル、p-クロロフェニルエステルなど）があげられる。

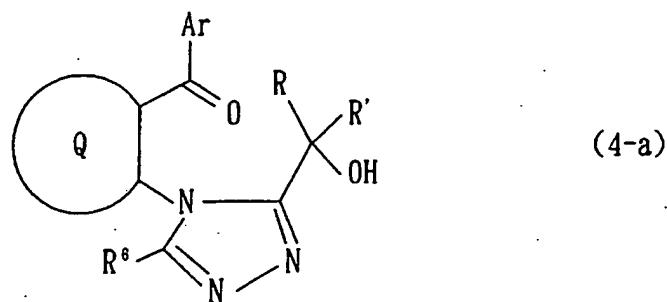
一般式（12）の化合物とチオン化試薬との反応は、通常反応に不活性な溶媒（ピリジン、ジメチルアニリン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサンなど、またはその混合溶媒）中、30～100°Cで進行する。

一般式（13）の化合物と一般式（14）の化合物との反応は、通常反応に不活性な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコールなど）中、有機酸（酢酸、プロピオン酸など）、無機酸（塩酸、硫酸など）またはシリカゲルの存在下に室温から用いた溶媒の還流温度で進行する。

一般式（13）の化合物とヒドラジンまたはその水和物との反応は、通常反応に不活性な溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、テトラヒドロフランなど）中、0～40°Cで進行する。

一般式（15）の化合物と一般式（16）の化合物もしくはその反応性誘導体または一般式（17）の化合物との反応は、反応に不活性な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）中、好ましくは有機酸（酢酸、プロピオン酸など）、無機酸（塩酸、硫酸、リン酸など）またはシリカゲルの存在下に室温から用いた溶媒の還流温度で進行する。

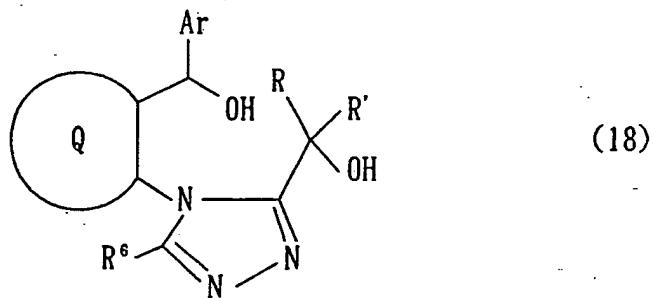
得られた一般式（3-a）の化合物を無機酸（塩酸、硫酸など）で加水分解後、亜硝酸水溶液と反応させて一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得る。

一般式 (4-a) の化合物を適當な溶媒 (メタノール、エタノールなど) に溶解し、適當な還元剤 (水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなど) で還元すると一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

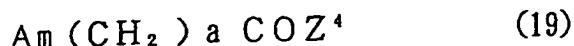
により表される化合物が得られる。

この一般式 (18) の化合物を不活性な溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレンなど) 中、好ましくは塩酸、硫酸などの強酸触媒の存在下に、加熱下に脱水閉環反応に付すことにより、一般式 (1-a) で表される化合物が得られる。

方法B

一般式 (1-a) で表される化合物中、R⁶ が R⁴³CONH(CH₂)_a-
(式中、各記号は前記と同義である。) により表される化合物は次のような方法によって合成される。

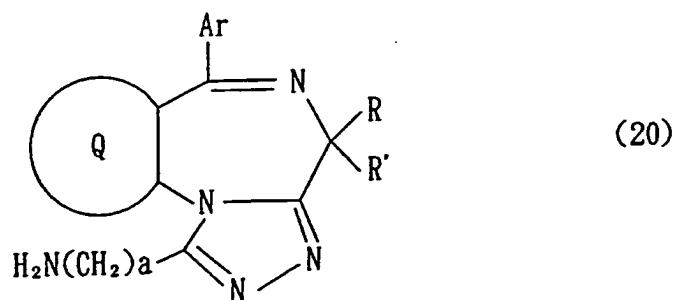
方法Aによって得られる一般式 (15) の化合物に一般式



(式中、 A_m はフタルイミド、2, 3-ジフェニルマレイミド、ジチアスクシミドなどの保護基で保護されたアミンを、 Z^4 は塩素、臭素等のハロゲンを示し、 a は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させてアセチル体とする。

得られたアセチル体を反応に不活性な溶媒（エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなど）中、好ましくは酢酸、プロピオン酸、シリカゲルなどの弱酸触媒の存在下に、室温または加熱下に脱水閉環反応に付し、さらに常法に従って保護基を除去することによって、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

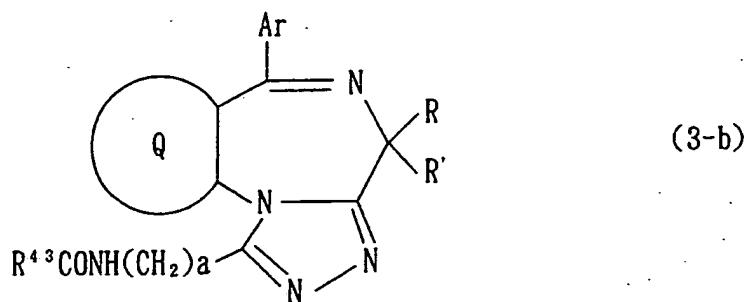
により表される化合物を得る。

得られた一般式（20）の化合物に一般式



(式中、 R^{43} は前記と同義である。)

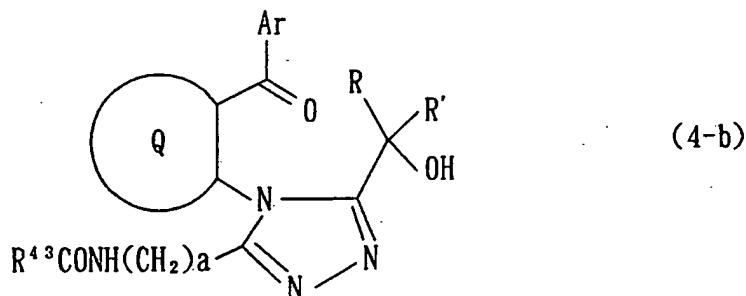
により表される化合物もしくはその反応性誘導体を、反応に不活性な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）中、室温から用いた溶媒の還流温度で反応に付すことによって一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得る。

この一般式の化合物を一般式 (1 - a) の化合物の合成方法Aに示したトリアゾロオキサゼピン環を形成する一連の反応に付すと、一般式

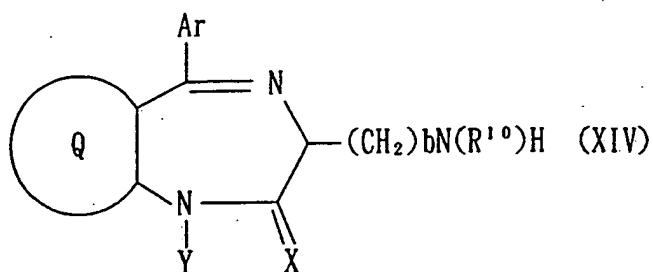


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表されるトリアゾール化合物を経て、目的の化合物が得られる。

方法 4

一般式 (I) 中、Rが式 (3)、(16)または(17)である化合物は、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と一般式：



(式中、 R^{63} は R^{11} 、 R^{12} 、 $-COR_a^{11}$ または $-SO_2Ra^{11}$ を示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 Ra^{11} および Z は前記と同義である。)

により表されるイソシアネートまたはイソチオシアネートとを付加させるか、あるいは R が式(3)の化合物は、一般式(XIV)の化合物と一般式：



[式中、 R^{11} は前記と同義であり、 G は脱離基（水酸基、ハロゲン、エステル基（ペンタクロロフェノキシ、p-ニトロフェノキシなど）またはチオエステル基（フェニルチオ、2, 6-ジメチルピリジン-4-チオなど）など）を示す。]により表される化合物とを縮合させることにより製造することができる。

一般式(XIV)の化合物と一般式(XV)の化合物との付加反応は、本反応を阻害しない適当な溶媒中で行われる。溶媒としては例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒を用いる。本反応の温度は用いられる試薬や溶媒により異なるが、一般には-20°Cから溶媒の沸点が好ましい。

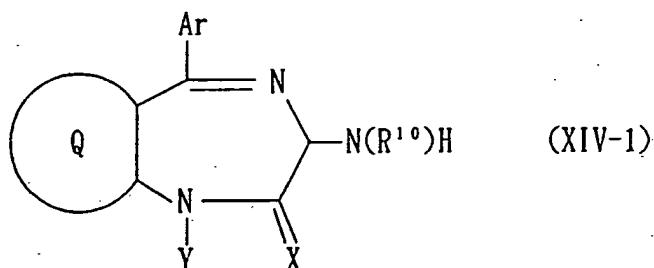
一般式(XIV)の化合物と一般式(XVI)の化合物との縮合反応は、先に方法1で述べた一般的ペプチド合成法に従い、適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒を用い、

必要により塩基または脱水縮合剤の存在下に-20°Cから溶媒の沸点までの温度で行う。

必要により用いられる塩基としては、アルカリ金属水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウムなど）、または有機塩基（トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルモルホリンなど）が挙げられる。また、必要によりテトラブチルアンモニウムプロマイド、ベンジルトリエチルアンモニウムアイオダイドなどの相関移動触媒を用い、上記の有機溶媒と水との二相系にてアルカリ金属水酸化物を使用することもできる。脱水縮合剤としてはアミド合成に用いられるものがよく、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノメチル)カルボジイミドハイドロクロライド、ジフェニルホスホリルアジド、N-メチル-2-クロロピリジニウムアイオダイドなどが挙げられる。

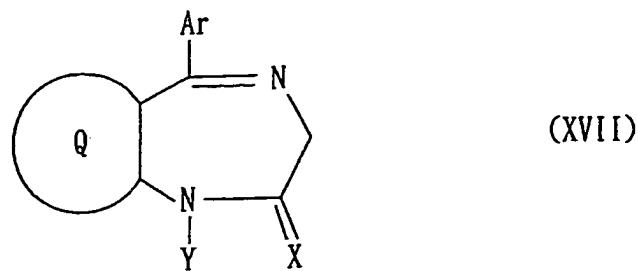
方法5

一般式(XIV)において、bが0である一般式：



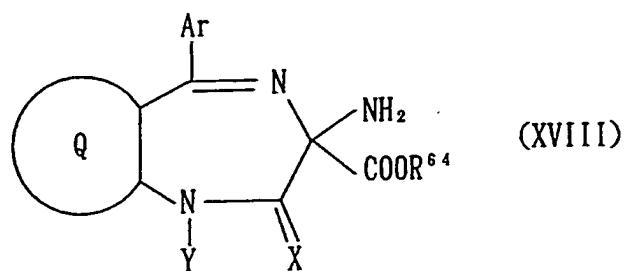
(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物は、一般式：

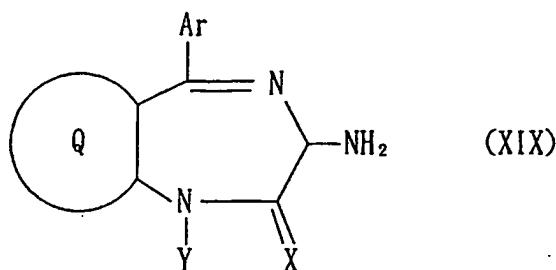


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物に塩基（水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなど）の存在下、炭酸ジアルキル（炭酸ジエチルなど）を反応させて6位にアルコキシカルボニル基（エトキシカルボニルなど）を導入し、次いでO-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキルアミンと反応させて一般式：



(式中、R⁶⁴はエチルなどのアルキルを示し、他の各記号は前記と同義である。)により表される化合物を得、この一般式(XVIII)の化合物を塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど）の存在下に水または水と有機溶媒（メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが好ましい。）との混合溶媒中、約0°Cから用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解反応に付し、得られた反応液を塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの酸を用いて酸性にし脱炭酸することによって、一般式：



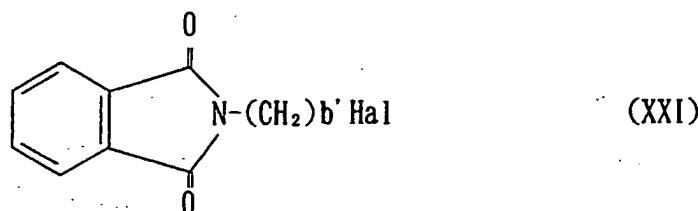
(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物を得、さらに一般式



(式中、 Hal はハロゲンを示し、 R^{10} は前記と同義である。)
により表されるハロゲン化アルキルを適当な溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど）中、塩基（水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど）の存在下に $-20^{\circ}C$ から用いた溶媒の沸点までの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下にアルデヒドと反応させることにより得られる。

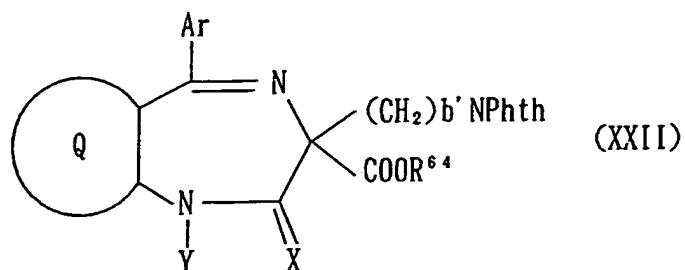
方法 6

一般式 (XIV)において、 b が 1 ~ 6 である化合物は、前記一般式(XVIII) と同様にしてアルコキシカルボニルを導入した後、一般式：



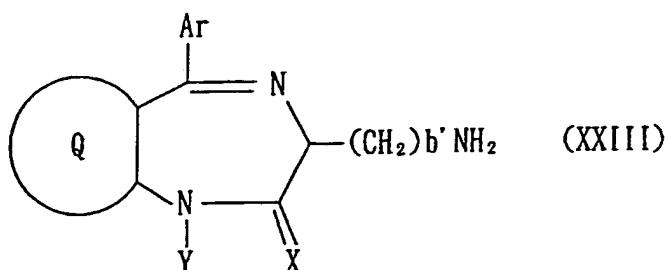
(式中、 b' は 1 ~ 6 の整数、H a I はハロゲンを示す。)

により表される化合物を反応させ、一般式：



(式中、Phth はフタロイルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得、この一般式(XXII)の化合物を塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど）の存在下に水または水と有機溶媒（メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが好ましい。）との混合溶媒中、約 0 °C から用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解反応に付し、得られた反応液を塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの酸を用いて酸性にすることによって脱炭酸を行い、次いで適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒など）中、ヒドラジンを加え 0 °C から用いる溶媒の沸点までの温度で脱保護することにより一般式：

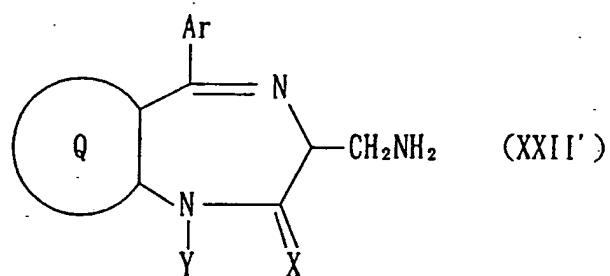


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得、さらに一般式 (XX) のハロゲン化アルキルを適当な溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオ

キサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど) 中、塩基(水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど) の存在下に-20°Cから用いた溶媒の沸点までの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、アルデヒドと反応させることにより得られる。

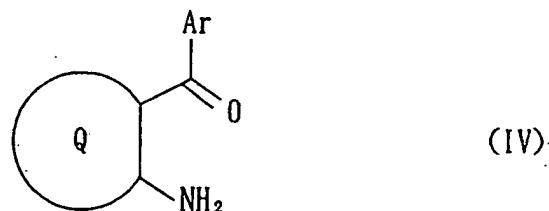
なお、一般式(XXIII)において、 b' が1である一般式



(式中、各記号は前記と同意義である。)

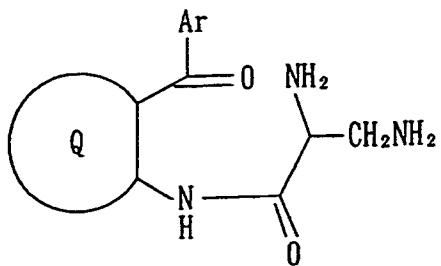
により表される化合物は以下の方法によっても製造できる。

一般式

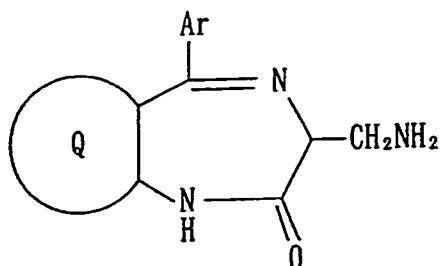


(式中、各記号は前記と同意義である。)

の化合物を、必要に応じてアミノ基を保護した2, 3-ジアミノプロピオン酸と先に方法1で述べた一般的ペプチド合成法に従い縮合させた後、脱保護し一般式



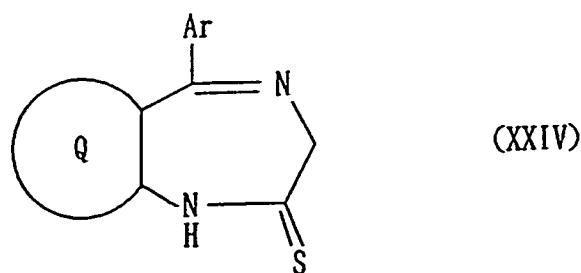
(式中、各記号は前記と同意義である。3位アミノ基は必要に応じて保護してもよい。)を得る。次いで、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中、酢酸、プロピオン酸、シリケゲル等の弱酸の存在下に室温または加熱下に脱水閉環反応に付すことにより一般式



(式中、各記号は前記と同意義である。)により表される化合物が得られる。得られた化合物を前記の方法3の方法Aと同様の方法により、5員環を形成することができる。

方法7

一般式(XVII)において、XとYが結合して=N-N=C(R⁶)=を形成する化合物は、特開平1-79185号公報、特開平1-156982号公報などにより得られる一般式：



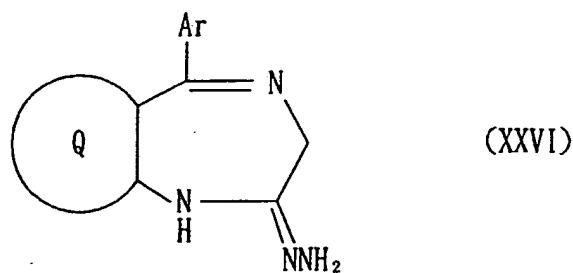
(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物と一般式：



(式中、 R^6 は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させることによって製造されるか、または一般式
(XXIV) の化合物にヒドラジン水和物を反応させて得られる一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物に一般式：



(式中、 R^6 は前記と同義である。)

により表される化合物もしくはその反応性誘導体、または一般式：



(式中、 R^{65} はメチル、エチルなどのアルキルを示し、 R^6 は前記と同義である。)
により表される化合物を反応させることにより製造される。

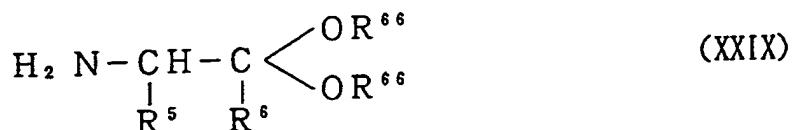
一般式 (XXIV) の化合物とヒドラジン水和物との反応は、通常、反応に不活性

な溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなど）中、0～40°C、5分から3時間程度で進行する。

一般式（XXVI）の化合物と、一般式（XXVII）の化合物もしくはその反応性誘導体または一般式（XXVIII）の化合物との反応は、反応に不活性な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど、またはその混合溶媒）中、有機酸（酢酸、プロピオン酸など）、無機酸（塩酸、硫酸など）またはシリカゲルの存在下に室温から用いた溶媒の還流温度で30分から6時間で進行する。

方法8

一般式（XVII）において、XとYが結合して=N-C(R⁵)=C(R⁶)-を形成する化合物は、一般式（XXIV）の化合物に一般式：

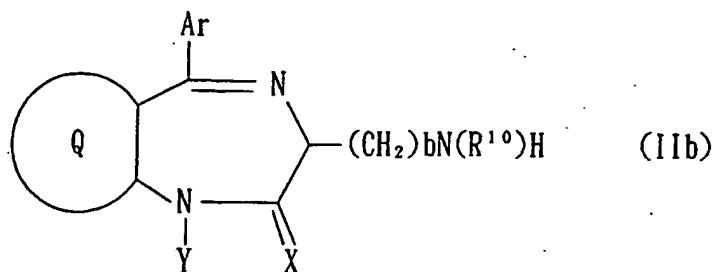


（式中、R⁶⁶はメチル、エチルなどのアルキルまたはベンジルなどのアラルキルを示し、R⁵とR⁶は前記と同義である。）

により表される化合物を反応させることにより製造される。

反応は、通常、反応に不活性な溶媒（メタノール、エタノール、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはこれらの混合溶媒など）中、酸触媒（塩酸、硫酸、ポリリン酸などの鉱酸類、辛酸、酢酸、プロピオン酸などの低級脂肪酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸など）の存在下に室温～150°Cで、好ましくは溶媒の還流下に行われる。上記反応中、酸触媒それ自体が液状であるものを用いる場合は、これに溶媒を兼ねさせることもできる。なお無溶媒で反応を行う場合には、一般式（XVII）の化合物の融点よりもやや高い温度、通常150～220°Cで溶媒反応させることにより行われる。

方法9： 一般式：

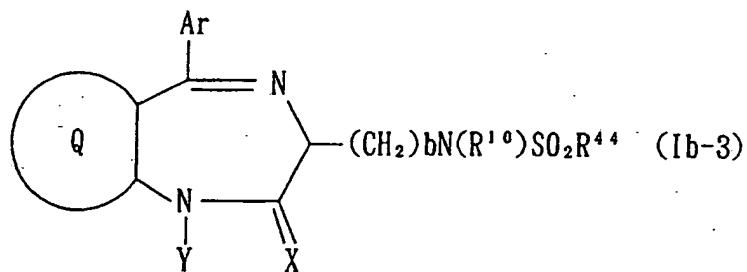


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの不活性溶媒中、必要により塩基（トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなど）の存在下、一般式：



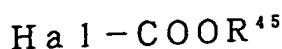
(式中、Ha1は塩素などのハロゲンを示し、他の各記号は前記と同義である。)
により表されるスルホン酸ハライドと反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

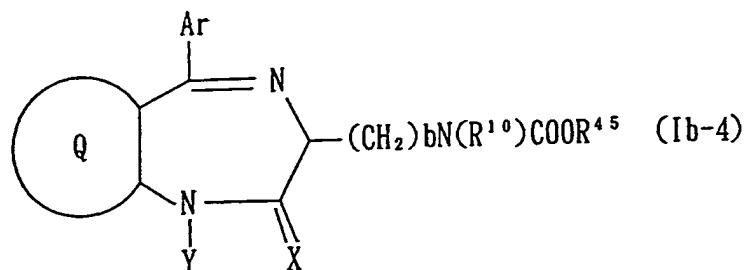
方法10：一般式(IIb)の化合物をクロロホルム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの不活性溶媒中、一般式



(IVb)

(式中、各記号は前記と同義である。)

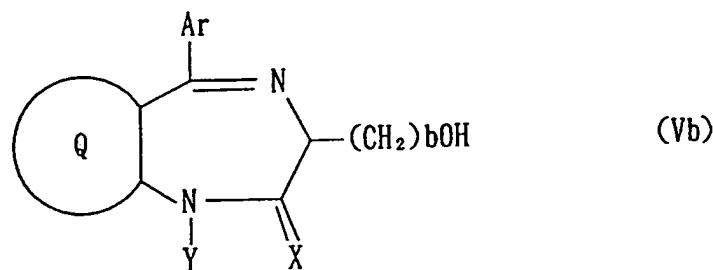
により表されるハロゲン化物と反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法11： 一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

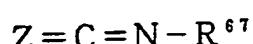
により表される化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、四塩化炭素などの不活性溶媒中、一般式：



(VIIb)

(式中、各記号は前記と同義である。)

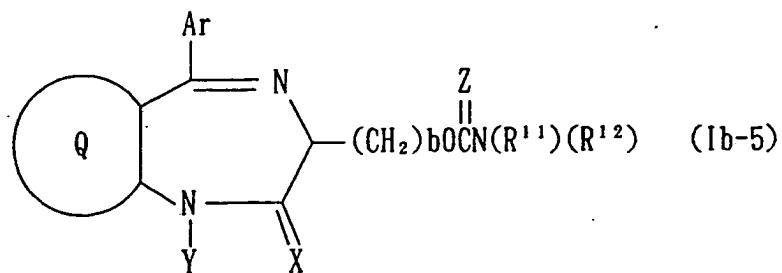
により表されるハロゲン化物と反応させるか、または一般式：



(VIIb)

(式中、R⁶⁷はR¹¹またはR¹²の一方を示す。)

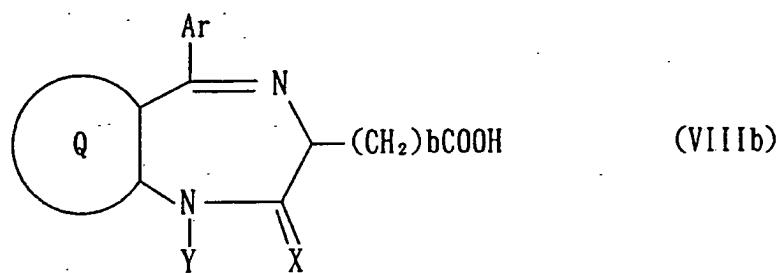
により表されるイソシアネートまたはイソチオシアネートと反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法12： 一般式：



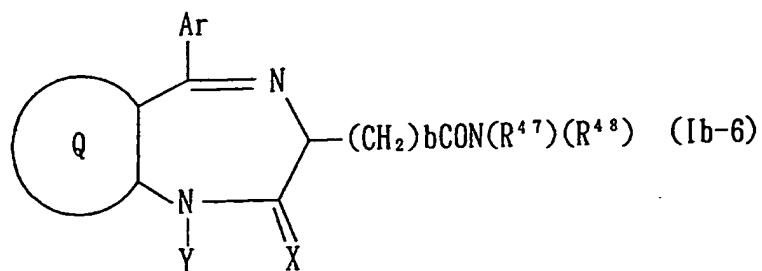
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

反応は、先に方法1で述べた一般的ペプチド合成法に従い、適当な溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒）中、必要により塩基または脱水縮合剤の存在下に-20°Cから溶媒の沸点までの温度で行う。必要により用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが挙げられる。脱水縮合剤としては、通常ペプチド合成に用いられているものがよく、例えばジシクロヘキシカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノメチル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド、N-メチル-2-クロロピリジニウムアイオダイド、分子篩などが挙げられる。

方法13：一般式(Vb)の化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、四塩化炭素などの不活性溶媒中、一般式：



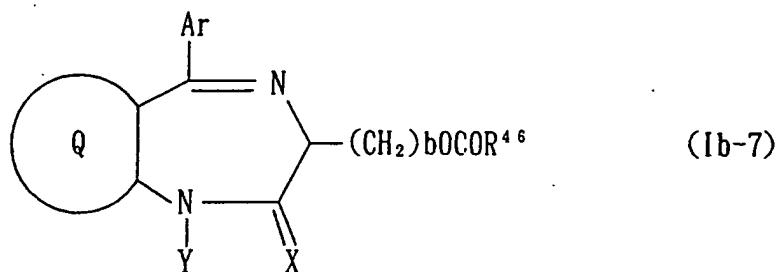
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される酸ハライドと反応させるか、あるいは一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

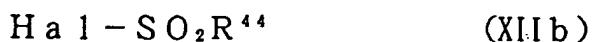
により表される酸無水物と反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

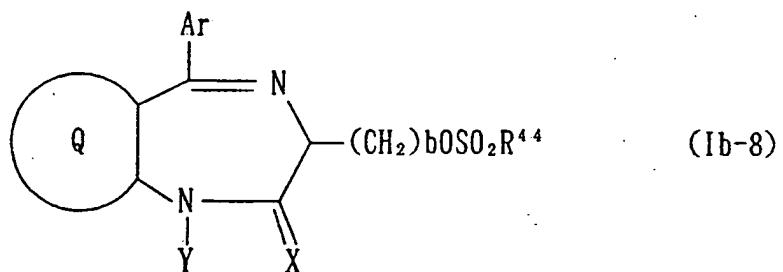
により表される化合物が得られる。

方法14： 一般式 (Vb) の化合物と一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

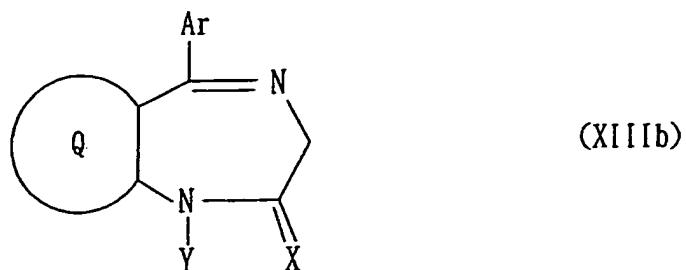
により表される化合物を反応させることによって、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

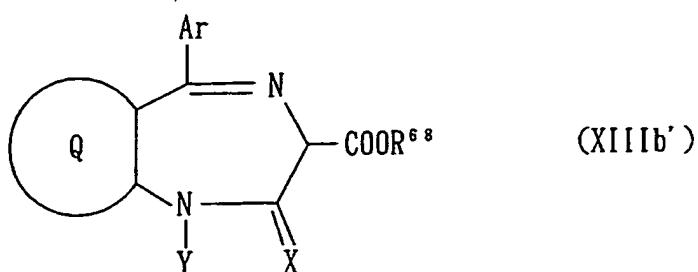
方法15：一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を、水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなどの塩基の存在下に炭酸ジエチルなどの炭酸ジアルキルと反応させて、3位にアルコキシカルボニル基を導入し、

一般式：



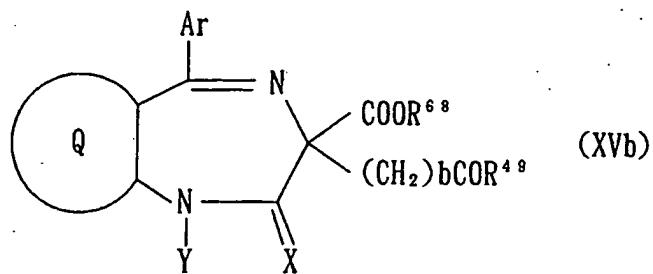
(式中、R'68はメチル、エチルなどのアルキルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。次いで一般式：



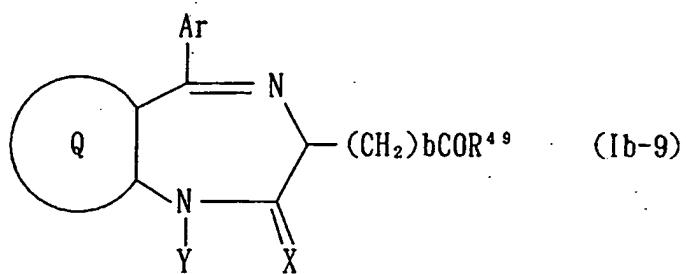
(式中、各記号は前記と同義である。)

のハロゲン化物を反応させ、得られる一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウムなどの塩基の存在下に水または水と適当な溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）との混合溶媒中、0°Cから用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解を行い、さらに、酸（塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸など）を用いて脱炭酸反応を行うことによって、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

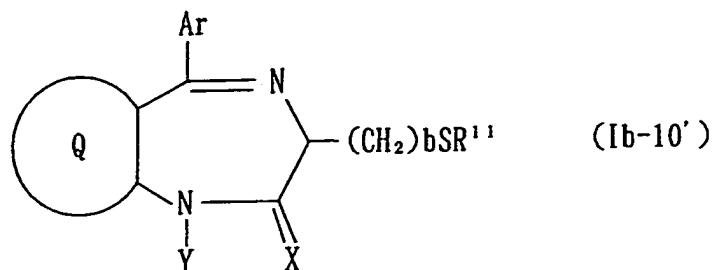
により表される化合物が得られる。

方法16： 一般式 (Vb) の化合物をジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、オキシ塩化リソ、三臭化リソ、塩素、臭素、N-ブロモコハク酸イミドなどのハロゲン化剤と反応させてハロゲン化し、これを適当な溶媒（メタノール、エタノール、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドなど）中で、一般式：



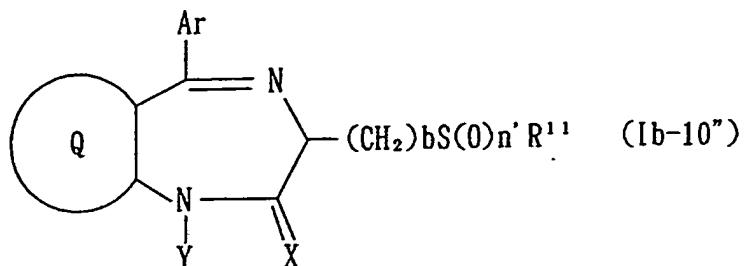
(式中、R¹¹は前記と同義である。)

により表されるチオールまたはチオラートを反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。この化合物をエタノール、メタノール、酢酸あるいは酢酸と水の混合溶媒中、酸化剤（過酸化水素、過マンガン酸カリウム、次亜塩素酸ナトリウム、オゾン、酸化ルテニウムなど）で酸化すると、一般式：



(式中、n'は1または2を示し、他の各記号は前記と同義である。)

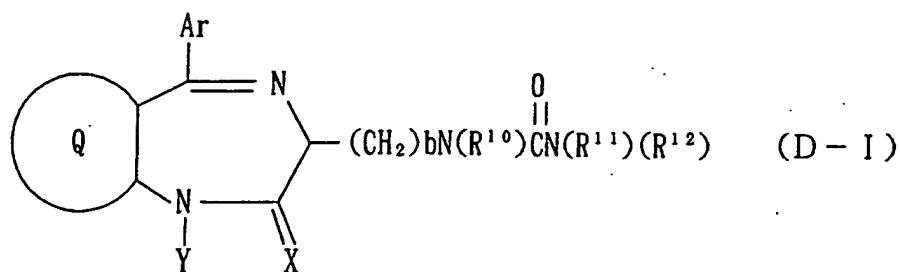
により表される化合物が得られる。

方法 1 7

一般式 (II b) の化合物を、トルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下室温または氷冷下で、COCl₂ (フォスゲン) を反応させ、次いで30分から1時間後、一般式
HN (R¹¹) (R¹²) (I e)

(式中、各記号は前記と同義である。)

により表されるアミンを付加することにより、一般式

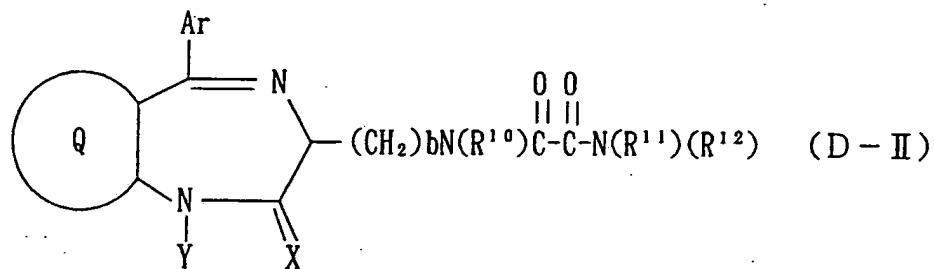


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

なお、先に COCl_2 と (I e) とを反応させ、その後一般式 (II b) とを反応に付しても同様に一般式 (D - I) が得られる。

また、 COCl_2 (フォスゲン) の代わりに、 $(\text{COCl})_2$ (塩化オキサル) を用いることによって、同様の方法により、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

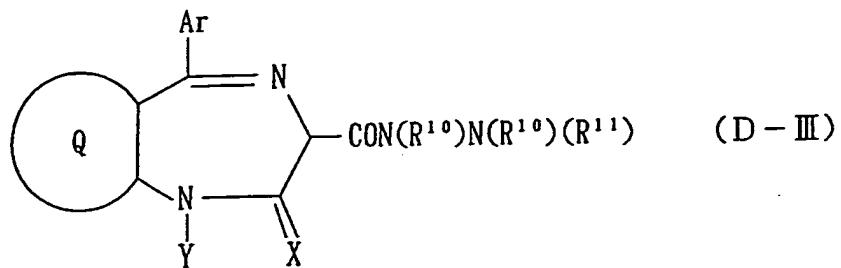
方法 1 8

一般式 (XIII b') の化合物を、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、0 °Cから用いた溶媒の沸点までの温度で、一般式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は前記と同義である。)

により表されるヒドラジンを付加することにより、一般式

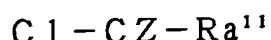


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

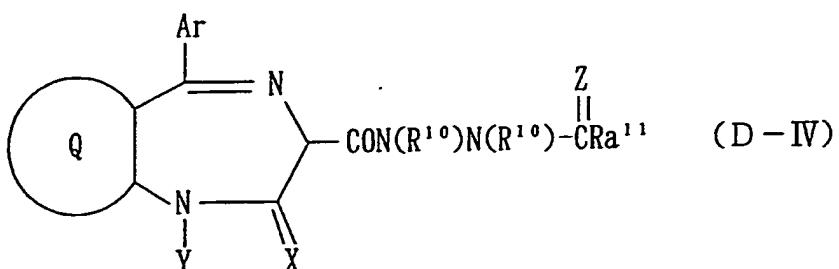
方法 1 9

一般式 (D - III) の R^{11} が水素である化合物を、トルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下、 0°C から用いた溶媒の沸点までの温度で、一般式



(式中、 Ra^{11} 、Zは前記と同意義である。)

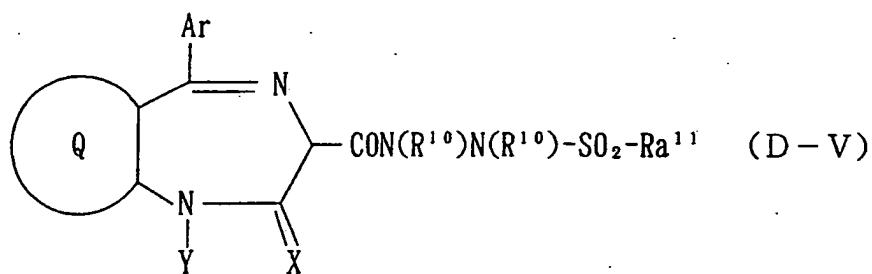
により表される酸クロライドを付加することにより、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

また、 $C_1 - CZ - R^{11}$ の代わりに、 $C_1 - SO_2 - Ra^{11}$ を用いることによつて、同様の方法により、一般式

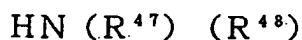


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

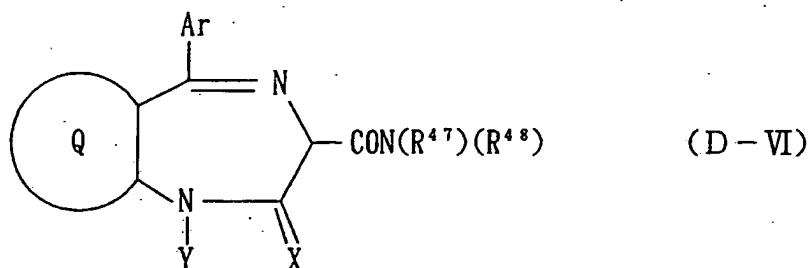
方法 2 0

一般式 (D - III) の R¹¹ が水素である化合物を、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、無水塩酸等の酸存在下、-10 °C 以下、好ましくは-30 °C から -40 °C で、亜硝酸イソペンチル等の亜硝酸エ斯特と反応させ、30 分から 1 時間後、-50 °C 以下好ましくは-70 °C 以下で一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表されるアミンを反応させ、直後、徐々に 0 °C まで昇温させることにより、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

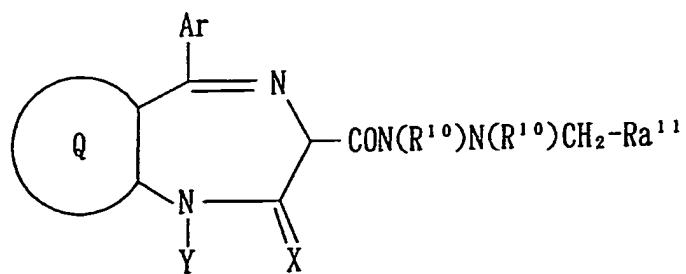
方法 2 1

一般式 (D - III) の R¹¹ が水素である化合物を、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表されるハロゲン化アルキルを適當な溶媒(ジエチルエーテル、ジイソブロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド等)中、塩基(水素化ナトリウム、カリウム、第三級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等)の存在下に20°Cから用いた溶媒の沸点のまでの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下にアルデヒドと反応させることにより、一般式

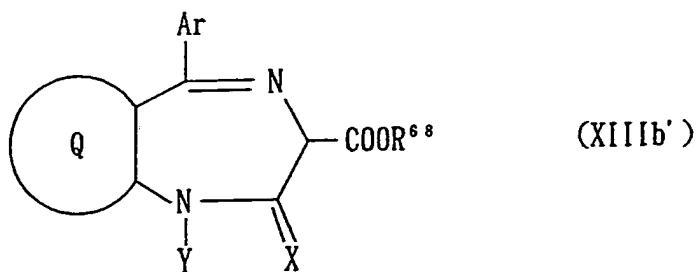


(式中、各記号は前記と同意義である。)

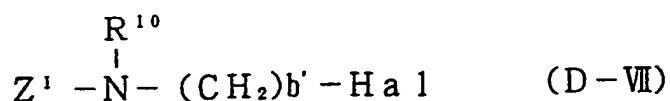
により表される化合物が得られる。

方法 2 2

一般式

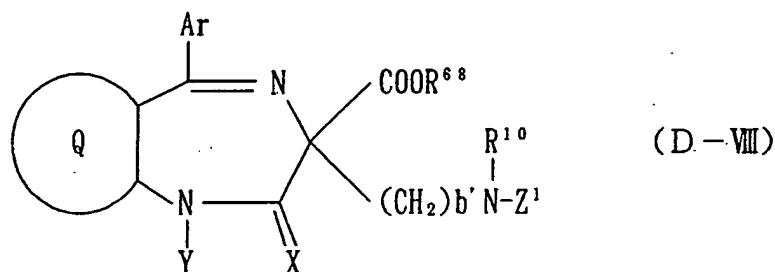


(式中、各記号は前記と同意義である。)により表される化合物と一般式



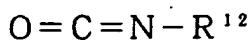
(式中、 Z^1 はフタロイルを除くアミノ保護基(例えば tert-ブトキカルボニ

ル、ベンジルオキシカルボニルなど)あるいは水素を示す。)を方法 6 に従い反応させ、

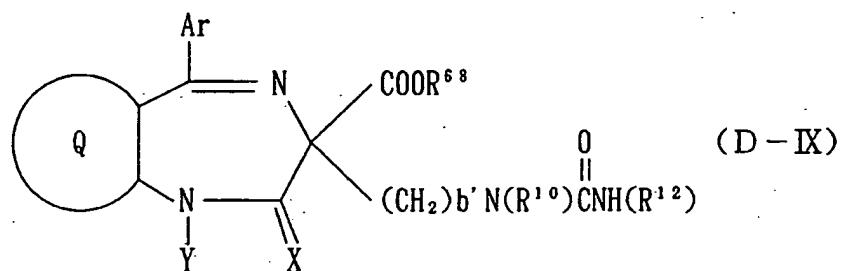


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。保護基 Z¹ を常法に従い除去した後、方法 4 に従って、

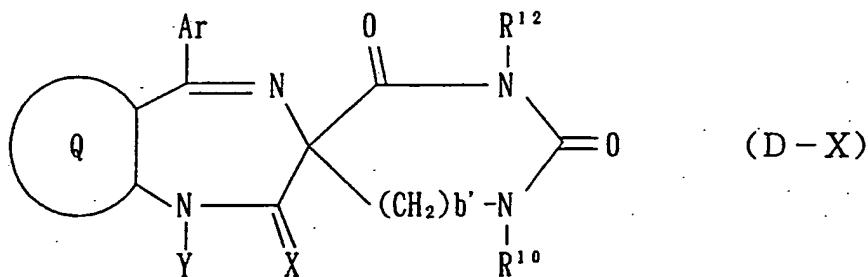


(式中、R¹²は前記と同義である。)と反応させ、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物が得られる。次いで、水素化ナトリウムを加え、70°Cまで加温することなどの閉環反応に付すことにより、一般式

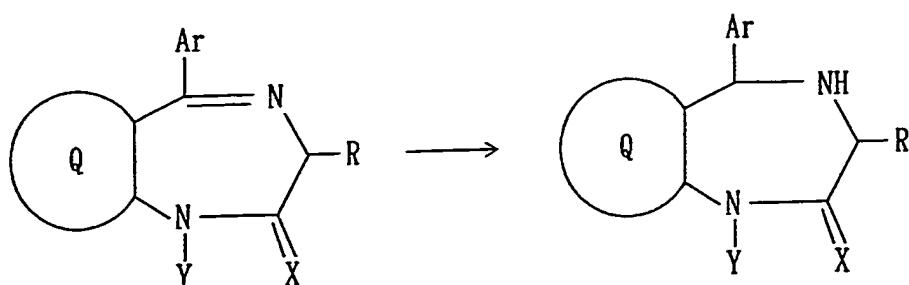


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法 2 3

次式で表される本発明化合物の炭素-窒素間の二重結合を還元した化合物を得るために通常知られている還元方法を用いればよく、例えば以下の方法が挙げられる。



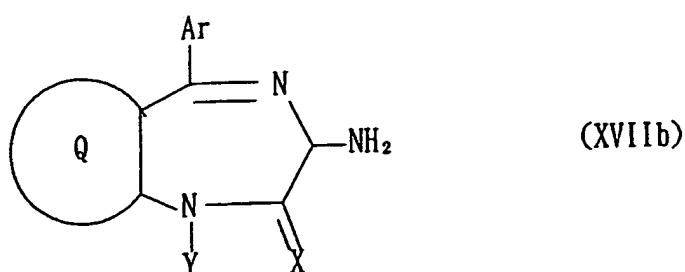
ラネーニッケル、パラジウム黒、酸化白金等の金属触媒存在下、水素で接触水素添加反応を行う方法、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属水素化物を用いる方法、ギ酸、ホルマリン等で還元する方法、特に好ましくは酢酸中、亜鉛で還元する方法等が挙げられる。

方法 2 4

一般式(I)において、Wが-S-である化合物は特開平4-66585号公報に記載の方法に準じて合成することができる。

中間体の製造方法：

一般式(IIb)において、bが0である化合物は、特開平2-28181号公報などに記載の方法によって得られる一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

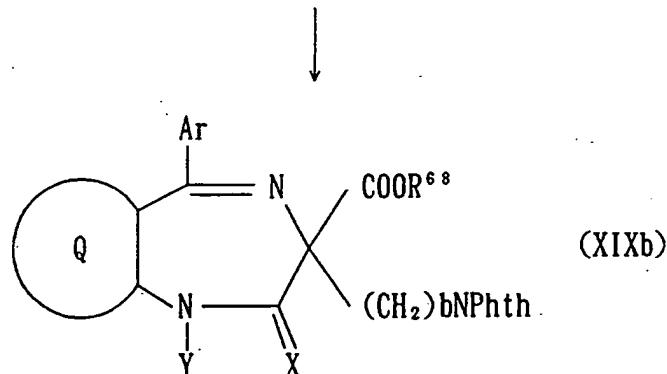
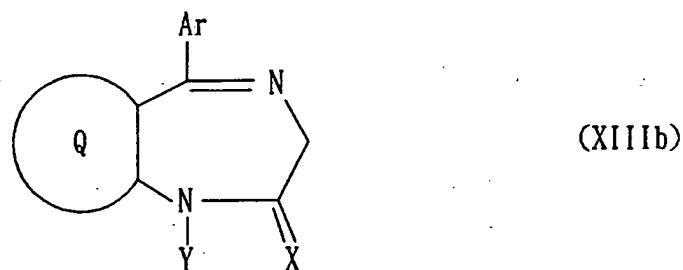
の化合物と一般式：

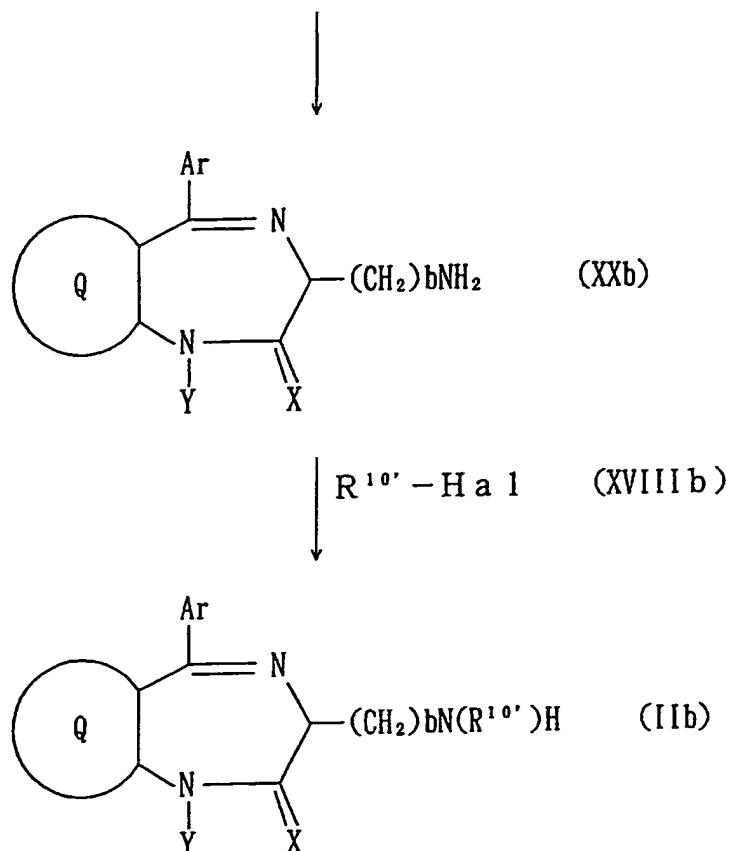


(式中、 $R^{10'}$ は水素以外の R^{10} を示し、Ha 1 は前記と同義である。)

により表されるハロゲン化アルキルを適當な溶媒（ジエチルエーテル、ジイソブロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど）中、塩基（水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど）の存在下に-20°Cから用いた溶媒の沸点までの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下にアルデヒドと反応させることにより得られる。

一般式 (IIb)において、bが1～6である化合物は、以下に示す合成経路によって合成することができる。



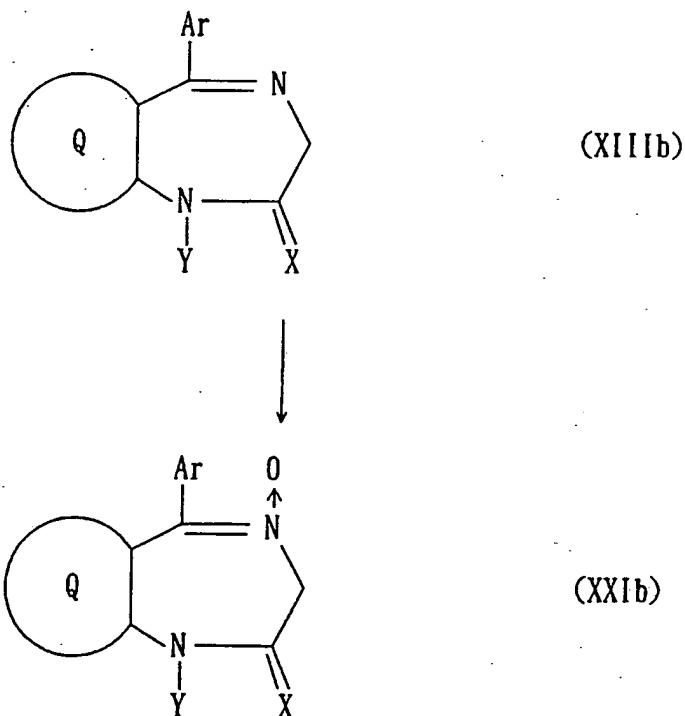


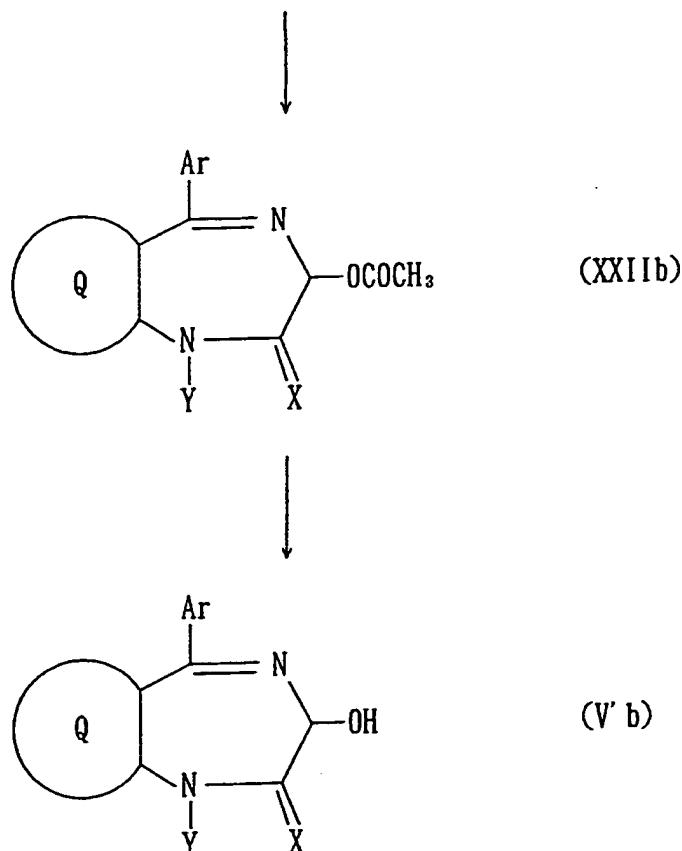
(式中、R⁶⁸はメチル、エチルなどのアルキルを、Phthはフタロイルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

一般式(XIIIb)の化合物に塩基(水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなど)の存在下、炭酸ジアルキル(炭酸ジエチルなど)を反応させて3位にアルコキシカルボニル基(エトキシカルボニルなど)を導入し、次いで式: Hal(CH₂)_aNPhth(Phthはフタロイルを示し、他の各記号は前記と同義)で表されるハロゲン化物を反応させて一般式(XIXb)の化合物を得る。この一般式(XIXb)の化合物を塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど)の存在下に水または水と有機溶媒(メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが好ましい。)との混合溶媒中、約0°Cから用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解反応に付し、得られた反応液を塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの酸

を用いて酸性にすることによって脱炭酸を行い、次いで適當な溶媒（水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒など）中、ヒドラジンを加え0°Cから用いる溶媒の沸点までの温度で脱保護することにより一般式(XXb)により表される化合物を得、さらに一般式(XVIIIb)のハロゲン化アルキルを適當な溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど）中、塩基（水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど）の存在下に-20°Cから用いた溶媒の沸点までの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、アルデヒドと反応させることにより一般式(IIb)の化合物が得られる。

一般式(Vb)において、 a が0である化合物は、以下に示す合成経路によつて合成することができる。

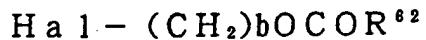




(式中、各記号は前記と同義である。)

一般式 (XIIIb) の化合物をクロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエンなどの不活性溶媒中、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸などの過酸でN-オキシド(XXIb) とし、これを無水酢酸中でポロノフスキー転位反応に付すことによって一般式 (XXIIb) で表される化合物とした後、水と適当な有機溶媒（メタノール、エタノール、イソプロパノールなど）との混合液中で、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウムなどの塩基と反応させて加水分解することにより、一般式 (V'b) の化合物を得る。

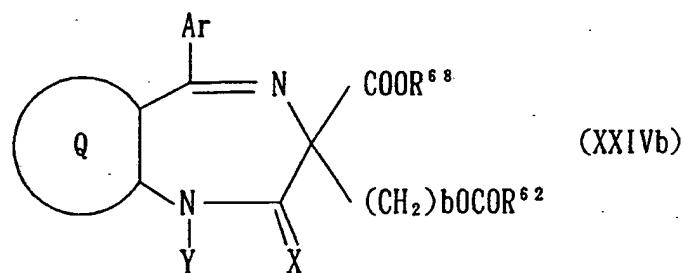
一般式 (Vb) において、bが1～6である化合物は、前記と同様にして、一般式 (XIIIb) の化合物の3位にアルコキシカルボニル基を導入した後に、一般式：



(XXIIIb)

(式中、R⁶²はメチル、エチルなどのアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

により表されるハロゲン化物を反応させて得られる一般式：



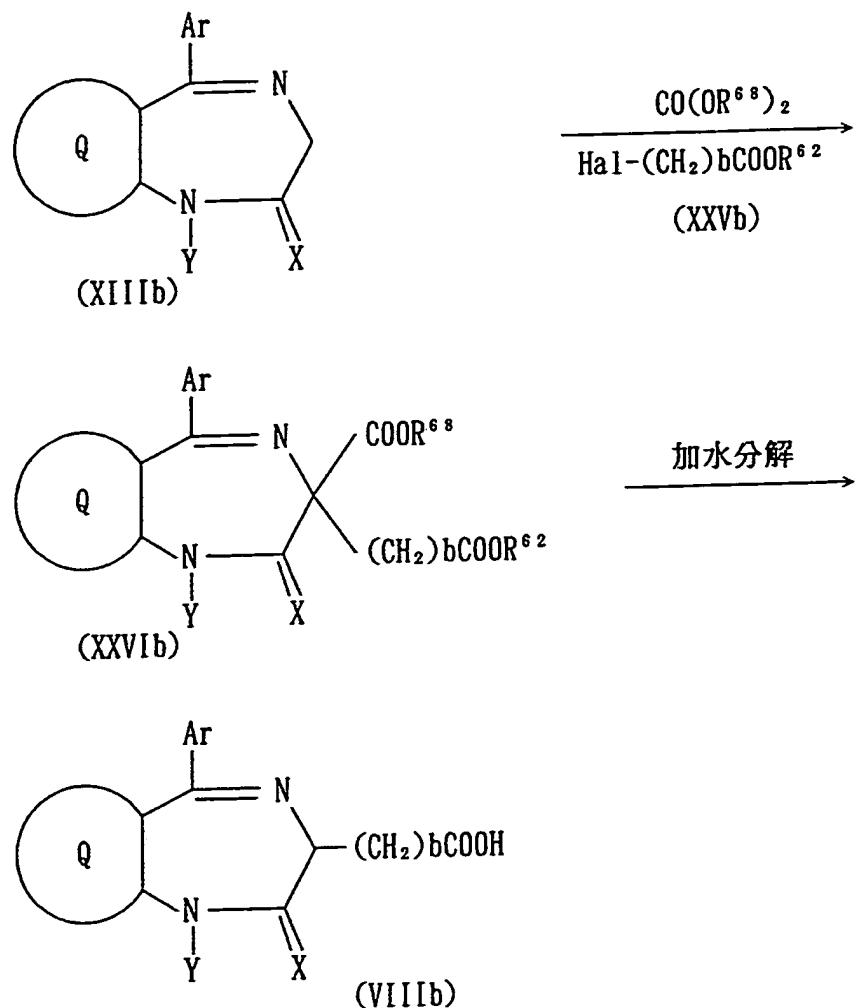
(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物を前記と同様に脱炭酸および加水分解することによって合成される。

一般式 (IIb) および (Vb) において、b が 1 ~ 6 である化合物は、一般式 (XIIIb) の化合物をテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、塩基（水素化ナトリウム、カリウム第 3 級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなど）の存在下、式 : Ha 1 - (CH₂)_b N Ph th あるいは式 :

Q - (CH₂)_b OCOR' (式中、各記号は前記と同義である。) と反応させて直接的に得ることもできる。この反応は普通 0 °C 以下 - 50 °C までで進行し、得られた化合物をそれぞれ脱保護、加水分解することによって一般式 (IIb) あるいは (Vb) の化合物を合成することができる。

一般式 (VIIIb) の化合物は、以下に示す合成経路によって合成することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

一般式 (XIIIb) の化合物を水素化ナトリウム、カリウム第 3 級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなどの塩基の存在下に、炭酸ジエチルなどの炭酸ジアルキルと反応させてジアゼピン環 3 位にエトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基を導入し、次に一般式：

$\text{Hal}-(\text{CH}_2)_b\text{COOR}^{62}$ (ここで R^{62} 、 Hal 、 b は前記と同義である) で表されるハロエステルを反応させると一般式 (XXVIb) の化合物を得る。一般式 (XXVIb) の化合物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウムなどの塩基の存在下に水または水と適当な溶媒 (メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサ

ンなど)との混合溶媒中、0℃から用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解反応を行い、次いで塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタансルホン酸などの酸を用いて酸性にして脱炭酸反応を行うことによって、一般式(VIIIb)の化合物を得る。

このようにして得られた一般式(I)の化合物は再結晶、カラムクロマトグラフィーなどのそれ自体公知の方法により、反応混合物から分離、精製することができる。

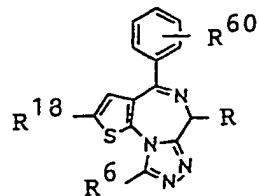
一般式(I)の化合物は常法により無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リソゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸など)、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、水酸化アンモニウムなど)、有機塩基(メチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、キニーネ、グアニジン、シンコニンなど)またはアミノ酸(リジン、オルニチン、アルギニン、アラニンなど)と処理することにより製薬上許容される塩とすることができる。また、水和物やその他の溶媒和物も含まれる。

本発明の化合物中、キラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な出発物質を使用することによっても製造することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶またはクロマトグラフィーによって精製できる。

本発明において一般式(I)の化合物には、次の化合物が含まれる。

表中の各記号はそれぞれ以下の基を示す。Meはメチルを、Etはエチルを、Prはプロピルを、OMeはメトキシを、c-C₃H₇はシクロプロピルを、c-C₅H₁₁はシクロペンチルを、c-C₆H₁₃はシクロヘキシルを、i-Buはイソブチルを、t-Buは第3級ブチルを、Phはフェニルを示す。

表1

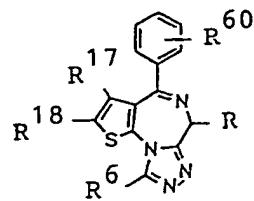


| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R | R ¹⁸ | 融点 (°C) |
|-------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 1 | H | CH ₃ | H | | 121-122 |
| 2 | 4-CH ₃ | CH ₃ | H | | 140-142 |
| 3 | 4-OCH ₃ | CH ₃ | H | | 124-126 |
| 4 | 4-Cl | CH ₃ | H | | 165-167 |
| 5 | 3-Cl | CH ₃ | H | | 156-158 |
| 6 | 2-Cl | H | H | | 98-100 |
| 7 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 118-122 |
| 8 | 2-Cl | C ₂ H ₅ | H | | 115-116 |
| 9 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 130-131 |
| 10 | 2-Cl | CH ₃ | C ₂ H ₅ | | 97-99 |
| 11 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 122-125 |
| 12 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 106-108 |
| 13 | 2-Cl | CH ₃ | H | C ₄ H ₉ | 107-109 |
| 14 | 2-Cl | CH ₃ | H | C ₈ H ₁₇ | 80-82 |
| 15 | 2-Cl | CH ₃ | H | C ₁₆ H ₃₃ | 58-60 |
| 16 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | C ₆ H ₁₃ | 108-110 |
| 17 | 2-Cl | CH ₃ | -CH ₃ | | 190-191.5 (パラトルエンスルホン酸塩) |
| 18 | 2-Cl | CH ₃ | -CH ₃ | | 190-191.5 (パラトルエンスルホン酸塩) |
| 19 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 187-189 |
| 20 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 162-163 |
| 21 | 2-Cl | CH ₃ | H | C ₆ H ₁₃ | 111-113 |
| 22 | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | C ₆ H ₁₃ | 135-137 |
| 23 | 2-OCH ₃ | CH ₃ | H | C ₆ H ₁₃ | 128-130 |
| 24 | 2-OCH ₃ | CH ₃ | H | C ₈ H ₁₇ | 76-78 |
| 25 | 2-OCH ₃ | CH ₃ | H | C ₁₀ H ₂₁ | 90-92 |

表2(表1の続き)

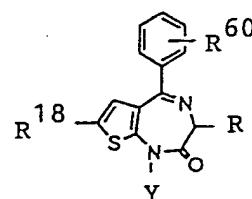
| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R | R ¹⁸ | 融点(°C) |
|-------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------|
| 26 | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | C ₁₀ H ₂₁ | 61-63 |
| 27 | 2-Cl | CH ₃ | H | C ₁₂ H ₂₅ | 油状物 |
| 28 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 134-136 |
| 29 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 112-114 |
| 30 | 2-F | CH ₃ | H | | 122-124 |
| 31 | 4-OH | CH ₃ | H | | 240-242 |
| 32 | 4-OC ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ | H | | 122-125 |
| 33 | 2-Cl | | CH ₃ | | 116-119 |
| 34 | 2-Cl | t-Bu | CH ₃ | | 125-127 |
| 35 | 2-Cl | C ₃ H ₇ | H | | 74-77 |
| 36 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 173-175 |
| 37 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 171-173 |
| 38 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 油状物 |
| 39 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 油状物 |
| 40 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 183-184 |
| 41 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 195-196 |
| 42 | 4-Cl | CH ₃ | | | 118-120 |
| 43 | 2-Cl | CH ₃ | | | 109-111 |
| 44 | 2-Cl | CH ₃ | | | 170-172 |
| 45 | 4-Cl | CH ₃ | | | 127-128 |
| 46 | 2-Cl | CH ₃ | | | 油状物 |
| 47 | 2-Cl | CH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 143-146 |
| 48 | 2-Cl | CH ₃ | | C ₂ H ₅ | 284-286 (分解) |
| 49 | 2-Cl | CH ₃ | | C ₂ H ₅ | 259 |
| 50 | 2-Cl | CH ₃ | | C ₂ H ₅ | 159-160 |
| 51 | 2-Cl | CH ₃ | | C ₂ H ₅ | 250-252 |

表3



| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R | (R ¹⁷ , R ¹⁸)環形成 | 融点 (°C) |
|-------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------------------------------|--------------|
| 52 | 2-Cl | CH ₃ | -CH ₃ | | 150 |
| 53 | 2-Cl | CH ₃ | H | | 136-139 |
| 54 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 油状物 |
| 55 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 126-132 |
| 56 | 2-Cl | CH ₃ | CH ₃ | | 232-236 |
| 57 | 2-Cl | CH ₃ | | | 304-306 (分解) |

表4

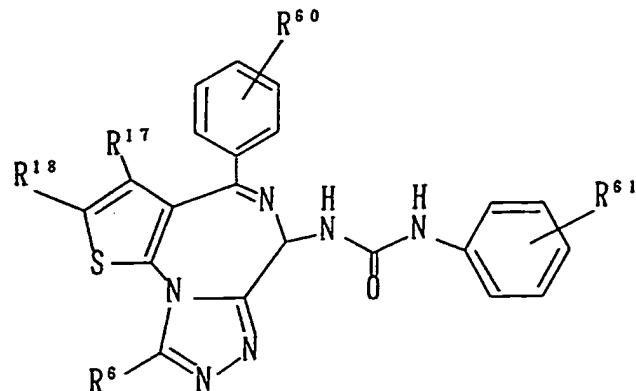


| 化合物番号 | R ⁶⁰ | Y | R | R ¹⁸ | 融点 (°C) |
|-------|-----------------|---|-----------------|--------------------------------|----------------------|
| 58 | 2-Cl | H | H | | 181-183 |
| 59 | 2-Cl | H | CH ₃ | | 185-188 |
| 60 | 2-Cl | H | H | C ₆ H ₁₃ | 141-143 |
| 61 | 2-Cl | H | CH ₃ | C ₆ H ₁₃ | 169-171 |
| 62 | 2-Cl | | H | C ₈ H ₁₇ | 117-118 (2フマール酸塩) |
| 63 | 2-Cl | | H | C ₆ H ₁₃ | 154-155 (2フマール酸塩) |
| 64 | 2-Cl | | H | | 181-182.5 (ショウ酸塩) |
| 65 | 2-Cl | | CH ₃ | | 172-173 (ショウ酸塩) |

表 5

| 化合物番号 | 化合物 | 融点 (°C) |
|-------|-----|---------|
| 66 | | 131-133 |
| 67 | | 124-127 |
| 68 | | 218-223 |
| 69 | | 227-228 |
| 70 | | 164-165 |
| 71 | | 257-259 |

表 6

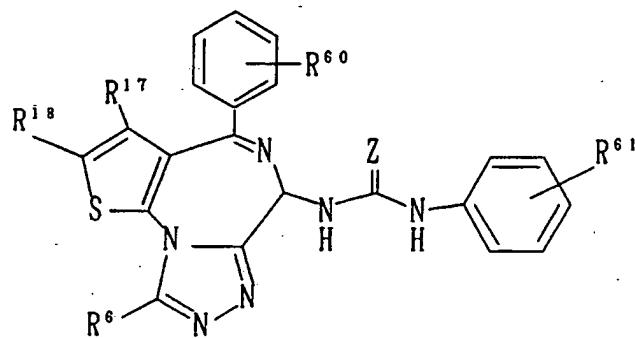


| 化合物番号 | R⁶0 | R¹7 | R¹8 | R⁶ | R⁶1 | 融点 (°C) |
|-------|----------------|----------------|--------------------------------------|---------------|----------------|---------|
| 72 | 4-Cl | H | Et | Me | 3-Me | 261-264 |
| 73 | 4-Cl | H | Et | Me | 2-Cl | 254-258 |
| 74 | 4-Cl | H | Et | Me | 3-Cl | 255-258 |
| 75 | 4-Cl | H | Et | Me | 4-Cl | 280-281 |
| 76 | 4-Cl | H | Et | Me | 3-OMe | 268-270 |
| 77 | 4-Cl | H | C₆H₁₃ | Me | 3-Cl | 254-255 |
| 78 | 4-Cl | H | hexyl | Me | 3-Me | 260-262 |
| 79 | 3-Cl | H | Et | Me | 3-Me | 267-270 |
| 80 | 2-Cl | H | 4-i-BuPh(CH₂)₂ | Me | 3-Me | 235 |
| 81 | 2-Cl | H | Et | Pr | 3-Me | 262-263 |
| 82 | 4-Cl | H | octyl | Me | 3-Me | 231-232 |
| 83 | 2-Cl | Me | Me | Me | 3-Me | 241-243 |
| 84 | 2-Cl | H | Et | cyclohexyl | 3-Me | 259-260 |
| 85 | 2-Cl | H | Et | Me | 3-Me | 250-252 |

表 6 の続き

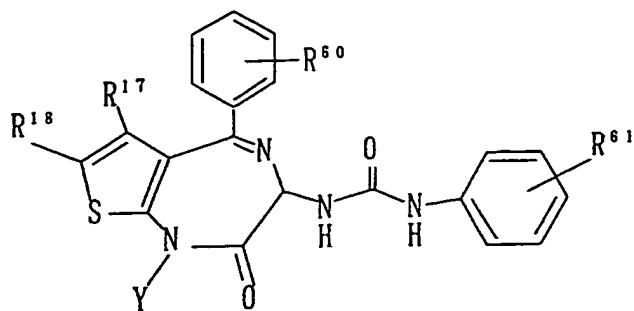
| 化合物番号 | R ^{6,0} | R ^{1,7} | R ^{1,8} | R ⁶ | R ^{6,1} | 融点 (°C) |
|-------|------------------|------------------------------------|------------------|----------------|------------------|---------|
| 86 | 4-Me | H | Et | Me | 3-Me | 267-270 |
| 87 | 4-Cl | H | Et | Me | H | 274-276 |
| 88 | H | H | Et | Me | 3-Me | 272-274 |
| 89 | 2-Cl | -(CH ₂) ₄ - | | Me | 3-Me | 241-243 |
| 90 | 4-Cl | H | Et | Me | 2-OMe | 250-251 |
| 91 | 2-Cl | H | Et | Me | 3-OMe | 269-272 |
| 92 | 2-Cl | H | Et | Me | 2-OMe | 271 |

表 7



| 化合物番号 | R ^{6,0} | R ^{1,7} | R ^{1,8} | R ⁶ | R ^{6,1} | Z | 融点 (°C) |
|-------|------------------|------------------|-------------------------------|----------------|------------------|---|---------|
| 93 | 2-Cl | H | Et | Me | H | S | 212-214 |
| 94 | 4-Cl | H | Et | Me | 4-OMe | O | 279 |
| 95 | 2-Cl | H | Et | Me | 4-OMe | O | 260-262 |
| 96 | 4-Cl | H | Et | Me | 4-Br | O | 277-278 |
| 97 | 4-Cl | H | C ₄ H ₉ | Me | 3-OMe | O | 243-245 |
| 98 | 4-Cl | H | C ₄ H ₉ | Me | 3-Me | O | 259-260 |
| 99 | 4-Cl | H | C ₄ H ₉ | Me | 2-OMe | O | 176-178 |
| 100 | 2-Cl | H | Et | cyclohexyl | 2-OMe | O | 269-271 |

表 8



| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ¹⁷ | R ¹⁸ | Y | R ⁶¹ | 融点 (°C) |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------|
| 101 | 2-Cl | H | Et | Me | 4-OMe | 201-203 |
| 102 | 2-Cl | H | Et | Me | 4-Cl | 241-243 |
| 103 | 2-Cl | H | Et | Me | 2-OMe | 224-225 |
| 104 | 2-Cl | H | Et | Me | H | 238-239 |
| 105 | 2-Cl | H | Et | Me | 3-Cl | 187-189 |
| 106 | 2-Cl | H | Et | Me | 3-OMe | 164-166 |
| 107 | 2-Cl | H | Et | Me | 4-Me | 228-229 |
| 108 | 2-Cl | H | Et | Me | 4-Br | 229-231 |
| 109 | 2-Cl | H | Et | Me | 2-Me | 166-167.5 |
| 110 | 2-Cl | H | Et | Me | 2-Cl | 173-175 |
| 111 | 2-Cl | H | Et | Me | 3-Me | 226-227 |

表 9

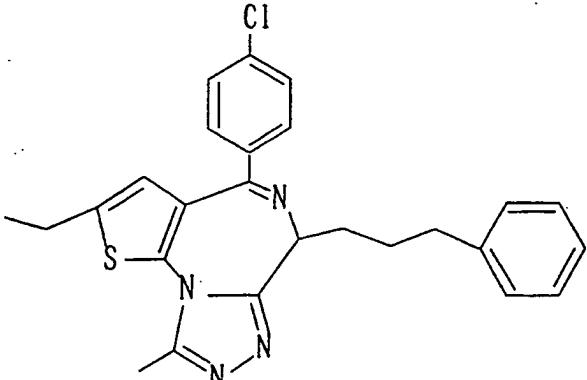
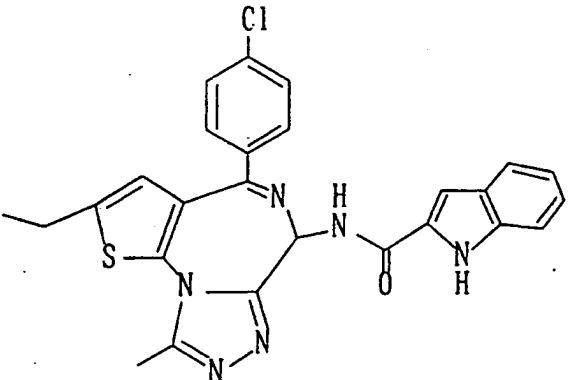
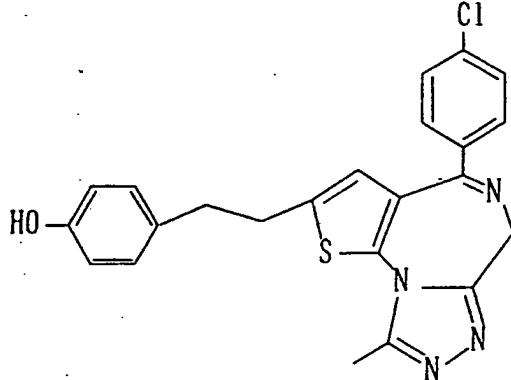
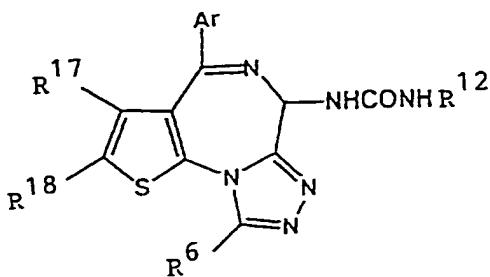
| 化合物番号 | 化 合 物 | 融点 (°C) |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 112 |  | 176-178 |
| 113 |  | 212-214 |
| 114 |  | 196-199 |

表10

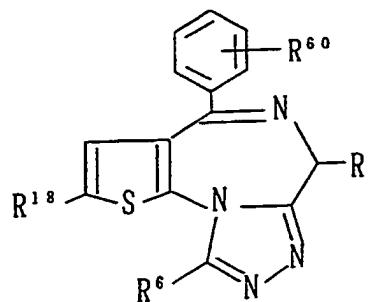


| 化合物番号 | R ¹⁷ | R ¹⁸ | R ⁶ | R ¹² | Ar | 融点 (°C) |
|-------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|--------|---------|
| 201 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | MeO- | 2-CIPh | 268-269 |
| 202 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | | 2-CIPh | 260 |
| 203 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | | 2-CIPh | 265-266 |
| 204 | H | Et | c-C ₅ H ₉ | | 2-CIPh | 246-247 |
| 205 | H | Et | c-C ₅ H ₉ | MeO- | 2-CIPh | 250-254 |
| 206 | H | Et | c-C ₃ H ₅ | MeO- | 2-CIPh | 249-251 |
| 207 | H | Et | c-C ₃ H ₅ | Me- | 2-CIPh | 270-272 |
| 208 | H | Et | c-C ₃ H ₅ | MeO- | 2-CIPh | 252-253 |
| 209 | H | Et | c-C ₅ H ₉ | | 2-CIPh | 270-272 |
| 210 | H | Et | c-C ₃ H ₅ | | 2-CIPh | 273-276 |
| 211 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | Me- | 2-CIPh | 262-263 |
| 212 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | | 2-CIPh | 232-235 |
| 213 | H | Et | Ph | | 2-CIPh | 268-270 |
| 214 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | Cl- | 2-CIPh | 268-269 |
| 215 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | Cl- | 2-CIPh | 251-253 |
| 216 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | MeO- | 2-CIPh | 233-236 |
| 217 | H | Et | Ph | MeO- | 2-CIPh | 249-253 |
| 218 | H | Et | c-C ₆ H ₁₁ | | 2-CIPh | 257-260 |
| 219 | H | Et | (CH ₃) ₂ CH- | | 2-CIPh | 279 |
| 220 | H | Et | butyl | | 2-CIPh | 260-261 |
| 221 | H | Et | butyl | | 2-CIPh | 247-250 |

表11(表10の続き)

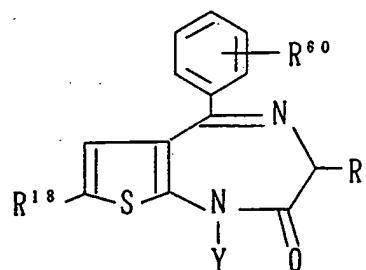
| 化合物番号 | R ¹⁷ | R ¹⁸ | R ⁶ | R ¹² | Ar | 融点 (°C) |
|-------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------|
| 222 | H | Et | Me |  | 2-CIPh | 272-273 |
| 223 | H | Et | Me |  | 2-CIPh | 254-255 |
| 224 | H | Et | Me |  | 2-CIPh | 267-270 |
| 225 | H | Et | Me |  | 2-CIPh | 274-275 |
| 226 | H | Et | Me |  | 2-CIPh | 272-274 |
| 227 | H | Et | tert-butyl |  | 2-CIPh | 278-279 |
| 228 | H | Et | Et |  | 2-CIPh | 270-272 |
| 229 | H | Et | Me |  | 2-CIPh | 273-276 |
| 230 | H | Et | tert-butyl |  | 2-CIPh | 232-234 |
| 231 | H | Et | (CH ₃) ₂ CH- |  | 2-CIPh | 266-267 |
| 232 | H | Et | Et |  | 2-CIPh | 260-262 |
| 233 | H | Et | Et |  | 2-CIPh | 254-256 |
| 234 | H | Et | Pr |  | 2-CIPh | 269-270 |
| 235 | H | Et | (CH ₃) ₂ CH- |  | 2-CIPh | 250-252 |
| 236 | H | Et | butyl |  | 2-CIPh | 229-231 |
| 237 | H | Et | (CH ₃) ₂ CH- |  | 2-CIPh | 254-255 |
| 238 | H | Et | tert-butyl |  | 2-CIPh | 251-254 |
| 239 | H | Et | butyl |  | 2-CIPh | 251-253 |
| 240 | H | Et | Et |  | 2-CIPh | 262-263 |
| 241 | H | Me | Me |  | 4-CIPh | 255-257 |
| 242 | H | Et | Pr |  | 2-CIPh | 260-263 |
| 243 | H | Et | heptyl |  | 2-CIPh | 235-237 |
| 244 | H | Et | Me |  | 4-CIPh | 268-269 |
| 245 | H | Et | Me |  | 4-CIPh | 242-244 |
| 246 | H | Et | Me |  | 2-CIPh | 272-274 (分解) |

表1 2



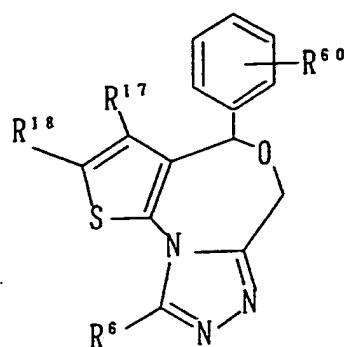
| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R | R ¹⁸ | 融点 (°C) |
|-------|-----------------|----------------|-------------------------|-----------------|---------|
| 247 | 4-Cl | Me | -CH ₂ COOH | Et | 198-202 |
| 248 | 4-Cl | Me | -CH ₂ CO-NH- | Et | 247-248 |
| 249 | 4-Cl | Me | -CH ₂ CO-NH- | Et | 217-218 |
| 250 | 4-Cl | Me | -CH ₂ CO-NH- | Et | 198-200 |
| 251 | 4-Cl | Me | -CH ₂ CO-NH- | Et | 238-239 |
| 252 | 4-Cl | Me | -CH ₂ CO-NH- | Et | 244 |
| 253 | 2-Cl | Me | -NHSO ₂ - | - | 158-162 |
| 254 | 4-Cl | Me | -NHSO ₂ - | Et | 239-242 |
| 255 | 2-Cl | Me | -NHCOCH ₂ - | Et | 244 |
| 256 | 2-Cl | Me | -NHCOO- | Et | 158-159 |
| 257 | 4-OMe | Me | -OCONH- | Et | 190-192 |

表 1 3



| 化合物番号 | R⁶⁰ | Y | R | R¹⁸ | 融点 (°C) |
|-------|----------------|----|---------------------|----------------|-----------|
| 258 | 2-Cl | Me | -O-C(=O)N(Me)- | Et | 181-182.5 |
| 259 | 2-Cl | Me | -CH₂COOH | Et | 228-231 |

表 1 4



| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R ¹⁸ | R ¹⁷ | 融点 (°C) |
|-------|--------------------|-------------------------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 301 | 4-OCH ₃ | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 91-93 |
| 302 | 4-OH | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 96-98 |
| 303 | 4-CH ₃ | C ₁₇ H ₃₅ | Et | H | 83-84 |
| 304 | H | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 油状物 |
| 305 | H | PhO(CH ₂) ₂ | Et | H | 75-78 |
| 306 | 2-Cl | C ₉ H ₁₉ | | -(CH ₂) ₄ - | 111-113 |
| 307 | 2-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | | -(CH ₂) ₄ - | 65-67 |
| 308 | 2-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | | -(CH ₂) ₄ - | 76-78 |
| 309 | 2-Cl | C ₁₇ H ₃₅ | | -(CH ₂) ₄ - | 73-74 |
| 310 | 2-Cl | C ₉ H ₁₉ | CH ₃ | CH ₃ | 83-84 |
| 311 | 2-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | CH ₃ | CH ₃ | 93-95 |
| 312 | 2-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | CH ₃ | CH ₃ | 63-65 |
| 313 | 2-Cl | C ₁₇ H ₃₅ | CH ₃ | CH ₃ | 93-95(HCl) |
| 314 | 2-Cl | 4-i-BuPh(CH ₂) ₃ - | CH ₃ | CH ₃ | 115-117 |
| 315 | 2-Cl | C ₉ H ₁₉ | Et | H | 113-114(HCl) |
| 316 | 2-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 88-89(HCl, 1/4H ₂ O) |
| 317 | 2-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | Et | H | 119-121(HCl) |

表14の続き

| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R ¹⁸ | R ¹⁷ | 融点(°C) |
|-------|-----------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| 318 | 2-Cl | C ₁₇ H ₃₅ | Et | H | 116-119(HCl) |
| 319 | 2-Cl | PhO(CH ₂) ₂ - | Et | H | 126-128 |
| 320 | 3-Cl | PhO(CH ₂) ₂ - | Et | H | 90-92 |
| 321 | 3-Cl | C ₉ H ₁₉ | Et | H | 86-87 |
| 322 | 3-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 74-76 |
| 323 | 3-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | Et | H | 76-77 |
| 324 | 2-Cl | CH ₃ | 4-i-BuPh(CH ₂) ₂ - | H | 85-87 |
| 325 | 4-Cl | PhO(CH ₂) ₂ - | Et | H | 128-130 |
| 326 | 4-Cl | C ₉ H ₁₉ | Et | H | 130-131(1/2H ₂ O) |
| 327 | 4-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 107-108 |
| 328 | 4-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | Et | H | 115-117 |
| 329 | 4-Cl | C ₁₇ H ₃₅ | Et | H | 108-109(H ₂ O) |
| 330 | 4-Cl | 4-i-BuPh(CH ₂) ₃ - | Et | H | 108-109 |
| 331 | 4-Cl | -CH ₂ NHCOC ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 98-99 |
| 332 | 4-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | -(CH ₂) ₄ - | | 158-160(HCl) |
| 333 | 4-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | -(CH ₂) ₄ - | | 121-123(HCl) |
| 334 | 4-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | C ₈ H ₁₇ | H | 78-81 |
| 335 | 4-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | C ₈ H ₁₇ | H | 68-69 |
| 336 | 4-Cl | C ₁₇ H ₃₅ | C ₈ H ₁₇ | H | 65-66 |
| 337 | 4-Cl | CH ₃ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 71-73 |
| 338 | 4-Cl | C ₄ H ₉ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 135-137(HCl) |
| 339 | 4-Cl | C ₉ H ₁₉ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 69-70 |
| 340 | 4-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 60-62 |
| 341 | 4-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 83-85 |

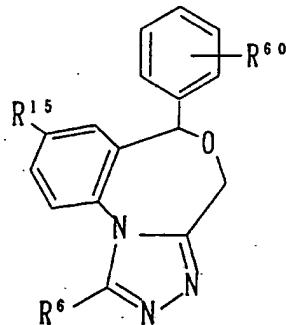
表14の続き

| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R ¹⁸ | R ¹⁷ | 融点 (°C) |
|-------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------|----------------------------|
| 342 | 4-Cl | C ₁₇ H ₃₅ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 90-92 |
| 343 | 2-OCH ₃ | PhO(CH ₂) ₂ - | Et | H | 120-121 |
| 344 | 2-OCH ₃ | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 55-56 |
| 345 | 4-OCH ₃ | PhO(CH ₂) ₂ - | Et | H | 111-113 |
| 346 | 4-OCH ₃ | C ₄ H ₉ | Et | H | 101-103 |
| 347 | 4-OCH ₃ | C ₅ H ₁₁ | Et | H | 113-115 |
| 348 | 4-OCH ₃ | C ₇ H ₁₅ | Et | H | 106-108 |
| 349 | 4-OCH ₃ | C ₉ H ₁₉ | Et | H | 106-108 |
| 350 | 4-OCH ₃ | C ₁₅ H ₃₁ | Et | H | 93-95 |
| 351 | 4-OCH ₃ | C ₁₇ H ₃₅ | Et | H | 85-87 |
| 352 | 4-OCH ₃ | C ₁₁ H ₂₃ | C ₈ H ₁₇ | H | 57-58 |
| 353 | 4-OCH ₃ | C ₁₅ H ₃₁ | C ₈ H ₁₇ | H | 66-67(1/2H ₂ O) |
| 354 | 4-Me ₂ N(CH ₂) ₂ O- | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 79-80(1/4H ₂ O) |
| 355 | 2-CH ₃ | CH ₃ | C ₆ H ₁₃ | H | 油状物 |
| 356 | 2-CH ₃ | PhO(CH ₂) ₂ | Et | H | 133-135 |
| 357 | 4-CH ₃ | C ₁₁ H ₂₃ | Et | H | 77-78 |
| 358 | 4-CH ₃ | C ₁₅ H ₃₁ | Et | H | 69-70 |
| 359 | 4-CH ₃ | C ₁₁ H ₂₃ | C ₈ H ₁₇ | H | 71-73 |
| 360 | 4-OCH ₃ | C ₄ H ₉ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 56-57 |
| 361 | 4-OCH ₃ | C ₁₁ H ₂₃ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 56-58 |
| 362 | 4-OCH ₃ | C ₇ H ₁₅ | C ₁₆ H ₃₃ | H | 79-81 |
| 363 | 4-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | Me | Me | 87-89 |

表14の続き

| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R ¹⁸ | R ¹⁷ | 融点(°C) |
|-------|-----------------|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| 364 | 4-Cl | 4-i-BuPhCH ₂ - | Me | Me | 141-143 |
| 365 | 4-Cl | 4-i-BuPh(CH ₂) ₃ - | Me | Me | 146-148 |
| 366 | 4-Cl | 4-i-BuPh(CH ₂) ₄ - | Me | Me | 87-89 |
| 367 | 4-Cl | 4-i-BuPh(CH ₂) ₅ - | Me | Me | 102-103 |

表15

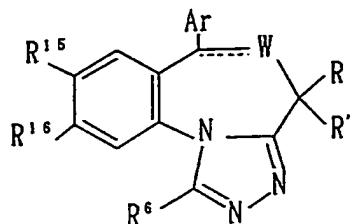


| 化合物番号 | R ⁶⁰ | R ⁶ | R ¹⁵ | 融点(°C) |
|-------|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------|
| 368 | 2-Cl | C ₁₁ H ₂₃ | Cl | 124-125 |
| 369 | 2-Cl | C ₁₅ H ₃₁ | Cl | 95-96 |
| 370 | H | C ₁₁ H ₂₃ | H | 83-84 |

表16

| 化合物番号 | 化 合 物 | 融 点(°C) |
|-------|------------|---------|
| 371 | EtOOCN | 112-114 |

表1 7



| No. | Ar | —W— | R | R' | R ⁶ | R ¹⁵ | R ¹⁶ | 融点(℃) |
|-----|----|-----|---------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 68 | | =N- | H | H | CH ₃ | Cl | H | 218-223 |
| 69 | Ph | =N- | H | H | CH ₃ | Cl | H | 227-228 |
| 501 | | =N- | -NHCONH | -CO ₂ C ₂ H ₅ | CH ₃ | H | H | 168-172 |
| 502 | | =N- | -NHCONH | H | CH ₃ | H | H | 281-285 |
| 503 | | =N- | -NHCONH | H | CH ₃ | H | H | 270-273 |
| 504 | | =N- | -NHCO ₂ CH ₂ Ph | H | CH ₃ | H | H | 212-215 |
| 505 | | =N- | -CH ₂ NHCONH | H | CH ₃ | H | H | 198-201 |
| 506 | | =N- | -CH ₂ NHCONH | H | CH ₃ | H | H | 271-273 (分解) |
| 507 | | =N- | -NHSO ₂ CH ₂ Ph | H | CH ₃ | H | H | 142-157 (78%) |
| 508 | | =N- | -CH ₂ - | H | CH ₃ | H | H | 275-279 |
| 509 | Ph | =N- | -CH ₂ OCONH | H | CH ₃ | H | H | 109-113 (78%) |

表1 7の続き

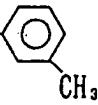
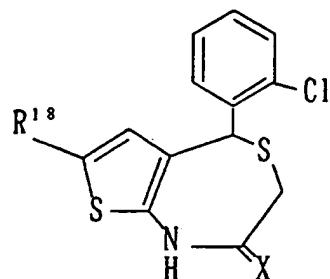
| No. | Ar | —W— | R | R' | R ⁶ | R ¹⁶ | R ¹⁶ | 融点(℃) | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| 510 | Ph | =N— | -CH ₂ OCONH- |  | H | CH ₃ | H | H | 123-126 |
| 511 | Ph | =N— | -CH ₂ OOCOCH ₂ Ph | | H | CH ₃ | H | H | 61-67 (アモルファス) |
| 512 |  | =N— | | H | | n-C ₇ H ₁₅ | H | H | 151-153 |
| 513 |  | =N— | | H | | n-C ₁₁ H ₂₃ | H | H | 97-98 |
| 514 |  | =N— | | H | | n-C ₁₅ H ₃₁ | H | H | 95-97 |
| 515 |  | -NH- | | H | | n-C ₁₁ H ₂₃ | H | H | 94-95 |
| 516 |  | -O- | | H | | n-C ₁₁ H ₂₃ | H | H | 87-89 |
| 517 |  | =N— | | H | |  | H | H | 63-65 |
| 518 | Ph | =N— | -CH ₂ OSO ₂ - |  | CH ₃ | CH ₃ | H | H | 100-104 (アモルファス) |
| 519 | Ph | =N— | CH ₃ | | H | CH ₃ | n-C ₁₀ H ₂₁ | H | 油状物 |
| 520 | Ph | =N— | CH ₃ | | H | CH ₃ | H | n-C ₁₀ H ₂₁ | 111-112 |
| 521 |  | =N— | -NHCONH- |  | CH ₃ | H | H | H | 263-265 |
| 522 |  | =N— | -NHCONH- |  | CH ₃ | H | H | H | 274-278 |
| 523 |  | =N— | -NHCONH- |  | CH ₃ | H | H | H | 272-274 |
| 524 |  | =N— | -CONHNHCOPh | | H | CH ₃ | H | H | 243-245 |
| 525 |  | =N— | -NHCONHCOPh | | H | CH ₃ | H | H | 231-233 |
| 526 |  | =N— | -NHCONHSO ₃ - |  | CH ₃ | H | CH ₃ | H | 212-214 |

表17の続き

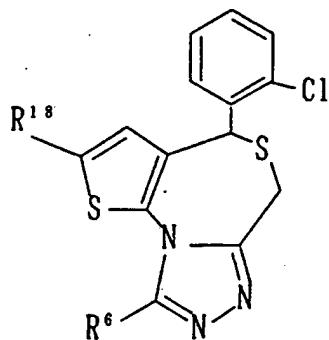
| No. | Ar | $\equiv W \equiv$ | R | R' | R ⁶ | R ¹⁵ | R ¹⁶ | 融点(°C) |
|-----|----|-------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|
| 527 | | =N- | -CONHNHPh | H | CH ₃ | H | H | 175-177 |
| 528 | | =N- | -CONHOCH ₂ Ph | H | CH ₃ | H | H | 138-139 |
| 529 | | =N- | -CONHCH ₂ Ph | H | CH ₃ | H | H | 265-267 |
| 530 | | =N- | -NHCOCONHPh | H | CH ₃ | H | H | 247-248 |
| 531 | | =N- | | CH ₃ | H | H | | 269-271 |
| 532 | Ph | =N- | -NHCONH | H | CH ₃ | Cl | H | 270-274 |
| 533 | Ph | =N- | -OCONH | H | CH ₃ | Cl | H | 158-161 |
| 534 | Ph | =N- | -CH ₂ OOC(CH ₃) ₃ | H | CH ₃ | H | H | 202-206 |
| 535 | | =N- | -NHCONH-CH ₂ Ph | H | CH ₃ | H | H | 270-273 |
| 536 | | =N- | -NHCONH | H | CH ₃ | H | H | 257-259 |
| 537 | | =N- | | H | CH ₃ | H | H | 287-290 |
| 538 | | =N- | -CONHNHSO ₂ | H | CH ₃ | H | H | 285-287 |
| 539 | | =N- | | H | CH ₃ | H | H | 196-200 |
| 540 | | =N- | -NHCOCH ₂ | H | CH ₃ | H | H | 133-137 |

表 1 8



| 化合物番号 | R^{18} | X | 融点 (°C) |
|-------|----------|---|---------|
| 601 | H | O | 186-188 |
| 602 | Et | O | 181-183 |
| 603 | H | S | 178-179 |
| 604 | Et | S | |
| 605 | Br | S | |

表 1 9



| 化合物番号 | R^{18} | R^6 | 融点 (°C) |
|-------|----------|-------|---------|
| 606 | H | Me | 212 |
| 607 | Et | Me | 159-161 |
| 608 | Br | Me | |

次に、化合物（I）の骨吸収抑制作用の測定方法とその結果を示す。

骨吸収抑制作用

骨吸収抑制作用の測定は、基本的にロイツの方法〔ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション（J. Clin. Invest.）44巻、103頁～116頁、1965年〕によった。

生後1～2日のICR系マウス新生児1匹に⁴⁵Ca（カルシウムの同位元素CaCl₂溶液）を1.5 μCi腹腔内投与し、翌日頭頂骨を無菌的に摘出した。頭頂骨は、中央縫合線に沿って2分割し、片方を対照群、もう一方を実験群とした。被験化合物を5 μMまたは20 μMとなるように加えた0.5 mlのBGJb培地（Fitten-Jackson modification. [GIBCO Laboratories（米国）] に牛血清アルブミン1mg/mlを含む）中で37°Cで2日間前培養した後、50 nM hPTH（1-34）を含む上記培地で更に3日間培養を続けた。培養終了後、培地中と骨中の⁴⁵Caの放射活性を測定し、次式に従って、骨から培地中に放出した⁴⁵Caの比率（%）を求めた。

$$\text{骨から培地中に放出した}^{45}\text{Caの比率(\%)} =$$

$$\frac{\text{培地中の}^{45}\text{Caのカウント}}{\text{培地中の}^{45}\text{Caのカウント} + \text{骨中の}^{45}\text{Caのカウント}} \times 100$$

同一のマウスから得た骨を被験化合物を加えないで同様に処理したものを対照群として、更に次式に従って対照群に対する比率（%）を求めた。

$$\text{対照群に対する比率(\%)} =$$

$$\frac{\text{実験群の骨から培地中に放出した}^{45}\text{Caの比率(\%)}}{\text{対照群の骨から培地中に放出した}^{45}\text{Caの比率(\%)}} \times 100$$

各群4対の骨から得られたこれら値の平均値を求め、その結果を表20及び表21に示した。

表20

| 化合物番号 | 濃度(μM) | 骨吸収抑制作用 (対照群に対する%) | 化合物番号 | 濃度(μM) | 骨吸収抑制作用 (対照群に対する%) |
|-------|--------|-----------------------|-------|--------|-----------------------|
| 1 | 20 | 30.7 | 64 | 20 | 25.2 |
| 5 | " | 26.7 | 66 | " | 56.3 |
| 6 | " | 30.2 | 67 | " | 55.3 |
| 9 | " | 23.7 (7.5) | 68 | " | 57.5 |
| 11 | " | 23.4 | 69 | " | 21.9 |
| 19 | " | 61.7 | 70 | " | 50.3 |
| 22 | " | 23.4 | 75 | 5 | 47.7 |
| 25 | " | 17.5 | 76 | " | 29.5 |
| 27 | " | 17.0 | 78 | " | 45.4 |
| 28 | " | 16.5 | 83 | " | 35.0 |
| 29 | " | 16.4 | 84 | " | 65.3 |
| 30 | " | 20.6 | 86 | " | 30.3 |
| 31 | " | 26.4 | 87 | " | 31.6 |
| 32 | " | 16.0 | 88 | " | 33.8 |
| 34 | " | 15.5 | 90 | " | 34.2 (0.25) |
| 35 | " | 20.0 | 93 | " | 63.5 |
| 36 | " | 21.9 | 98 | " | 35.0 |
| 38 | " | 46.0 | 100 | " | 55.5 |
| 40 | " | 32.8 | 112 | " | 54.8 |
| 42 | " | 16.9 | 250 | 20 | 27.3 |
| 43 | " | 21.2 | 254 | " | 32.5 |
| 44 | " | 15.7 | 255 | " | 54.3 |
| 46 | " | 21.1 | 257 | " | 27.1 |
| 48 | " | 25.7 | 302 | " | 22.4 |
| 49 | " | 22.3 | 304 | " | 28.6 |
| 50 | " | 26.4 | 307 | " | 42.4 |
| 51 | " | 26.9 | 324 | " | 33.1 |
| 52 | " | 29.9 | 330 | " | 35.6 |
| 53 | " | 73.5 | 348 | " | 30.3 |
| 54 | " | 31.7 | 354 | " | 23.2 |
| 60 | " | 58.6 | 357 | " | 24.7 |
| 62 | " | 27.4 | | | |

カッコ内の数値はIC₅₀(μM)を示す。

表21

| 化合物番号 | 濃度(μM) | 骨吸収抑制作用 (対照群に対する%) | 化合物番号 | 濃度(μM) | 骨吸収抑制作用 (対照群に対する%) |
|-------|--------|-----------------------|-------|--------|-----------------------|
| 501 | 20 | 29.5 | 516 | 20 | 22.4 |
| 502 | " | 31.8 | 517 | " | 47.3 |
| 503 | " | 30.4 | 518 | " | 45.4 |
| 504 | " | 24.6 | 519 | " | 21.1 |
| 505 | " | 53.5 | 520 | " | 22.5 |
| 506 | " | 32.5 | 521 | " | 29.6 |
| 507 | " | 35.6 | 522 | " | 32.8 |
| 508 | " | 48.1 | 523 | " | 26.7 |
| 509 | " | 35.0 | 525 | " | 26.8 |
| 510 | " | 28.3 | 530 | " | 28.2 |
| 511 | " | 37.7 | 531 | " | 34.4 |
| 513 | " | 43.3 | 532 | " | 28.1 (0.93) |
| 515 | " | 29.9 | | | |

カッコ内の数値は IC_{50} (μM) を示す。

更に、本発明における化合物の急性毒性を6匹の雄マウスを用いて検討した。試験化合物を経口投与して5日間観察したところ、1000mg/kgの投与量で何ら死亡例はみられなかった。

以上のように、本発明における一般式(I)の化合物は優れた骨吸収抑制作用を有し、かつ低毒性である。また、上記骨吸収抑制作用試験の結果から、これらの化合物が、骨吸収に起因する血清カルシウム量を低減させる作用を有することも明らかである。従って、これら化合物は、骨吸収の亢進が病態に重要な関与をしていると考えられるPaget病、高カルシウム血症、骨粗鬆症等の疾患、あるいは慢性関節リウマチ等の炎症性関節疾患に伴う骨吸収の亢進(骨粗鬆化)等の病態に対して効果的に骨吸収を抑制し、骨量の減少を防止し、あるいは骨吸収の亢進に伴う血清カルシウム値の上昇等を防止または低下させる薬剤として使用することができる。

本発明における一般式(I)の化合物及びその製薬上許容される塩は、そのまま又は自体公知の担体、賦形剤等(例えば、乳糖、でんぶん、庶糖、ステアリン酸マグネシウム)と混合した医薬組成物として使用される。投与方法は、経口的、非経口的いずれであってもよい。経口投与の為の組成物としては、固体または液体のいずれであってもよいが、具体的な剤型としては錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等を挙げることができる。非経口投与の為の組成物としては、注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤等があり、例えば注射剤としては、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤等を挙げることができる。かかる注射剤は自体公知の方法により、即ち、通常注射剤に用いられる無菌の水性液(例えば、生理食塩水、等張液)もしくは油性液(例えば、ゴマ油、大豆油)にこれらの化合物を懸濁または乳化することによって調製される。必要により適当な懸濁化剤(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤)、溶解補助剤(例えば、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール)等を併用してもよい。投与量は、投与対象、投与ルート、症状等によって異なるが、通常成人1日当たり0.1mg~500mg、好ましくは0.1~100mgである。

以下、実施例および製剤例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されることは言うまでもない。

実施例 1

2-アミノ-5-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-3-(2-クロロベンゾイル)-チオフェン4.7gをクロロホルム100m1に溶解し、攪拌下、D,L-N-フタリルフェニルアラニルクロライド4.7gを加え、10時間加熱還流する。冷後、反応液を5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾別後に減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、目的画分を減圧濃縮すると、油状物として4.2gの2-(N-フタリルフェニルアラニル)アミノ-5-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-3-(2-クロロベンゾイル)-チオフェンを得る。

このようにして得られた化合物4.1gをメタノール50m1に溶解し、攪拌下、ヒドラジンヒドарат0.9gを加え、室温で4時間攪拌させる。濃塩酸3m1を加え、60°Cで3時間加熱、攪拌した後、減圧濃縮する。残渣をクロロホルム200m1に溶解し、5%炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、減圧濃縮し、得られた油状物をイソプロピルアルコール100m1に溶解し、これに酢酸1.8gを加え、75°Cで20時間加熱攪拌する。反応液を減圧濃縮し残渣をクロロホルムに溶解し、5%炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。目的画分を減圧濃縮すると、アモルファス状粉末として1.75gの5-(2-クロロフェニル)-7-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-1,3-ジヒドロ-3-ベンジル-2H-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-2-オンを得る。

上記の化合物0.8gをクロロホルム40m1に溶解し、攪拌下、五硫化リン0.67gを加えて、4時間加熱還流させる。冷後、水および5%炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、減圧濃縮し、残

渣とテトラヒドロフラン 4.0 ml に溶解する。攪拌下、ヒドラジンヒドラート 0.2 g を加え、さらに 1 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、残渣にトルエン 3.0 ml を加える。これに無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、これに攪拌下、オルト酢酸エチル 0.8 g を加えて、75°C で 2 時間加熱攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。目的画分を減圧濃縮すると、アモルファス状粉末として、0.4 g の 4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6-ベンジル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンを得る。

実施例 2

2-アミノ-5-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-3-(2-クロロベンゾイル)-チオフェン 6.0 g をクロロホルム 100 ml に溶解し、攪拌下、D,L-N-フタリルフェニルグリシルクロライド 6.2 g を加え、5 時間加熱還流する。冷後、反応液を 5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾別後に減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、目的画分を減圧濃縮すると、油状物として 6.3 g の 2-(N-フタリルフェニルグリシル)アミノ-5-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-3-(2-クロロベンゾイル)チオフェンを得る。

上記の化合物 5.0 g をテトラヒドロフラン 6.0 ml に溶解し、攪拌下、ヒドラジンヒドラート 1.0 g を加えて、さらに 2 時間攪拌する。濃塩酸 3 ml を加え、60°C で 1 時間加熱攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム 200 ml に溶解する。5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し、残渣をイソプロピルアルコール 120 ml に溶解する。これに酢酸 2.3 g を加え、70~75°C で 40 時間加熱攪拌する。冷後、反応液を減圧濃縮し、得られた油状物をクロロホルム 300 ml に溶解する。5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。目的画分を減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させると、無色結

晶として、0.4 g の 5-(2-クロロフェニル)-7-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-1,3-ジヒドロ-3-フェニル-2H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-オンを得る。融点 201~203°C。

このようにして得られた化合物 0.35 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、攪拌下、五硫化リン 0.3 g を加え、6.5 時間加熱還流させる。冷後、水および 5% 炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解する。攪拌下、ヒドラジンヒドарат 0.2 g を加え、さらに 1 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエン 20 ml に溶解させる。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過した後、溶液に攪拌下、オルト酢酸エチル 0.4 g を加え、80°C で 2 時間加熱攪拌する。冷後、反応液を濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。目的画分を減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテル-n-ヘキサン混合液から結晶化させると、無色結晶として 0.12 g の 4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6-フェニル-9-メチル-6H-チエノ [3,2-f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピンを得る。融点 170~172°C。

実施例 3

7-n-オクチル-5-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-オン 3.68 g を乾燥、ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解する。氷浴下、水素化ナトリウム (60%) 0.5 g を加え、さらにジメチルアミノエチルクロライド 1.3 g を加えて室温で 25 時間攪拌する。反応液を 100 ml の水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し、減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。目的画分を減圧濃縮して得られた残渣 3.55 g を酢酸エチル 20 ml に溶解し、これにフマル酸 1.9 g をエタノール 20 ml に溶かした溶液を加えて静置する。得られた結晶をイソプロピルアルコールから再結晶すると、白色結晶として 2.0 g の 7-n-オクチル-5-(2-クロロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,3-ジヒ

ドロ-2H-チエノ[2, 3-e] [1, 4]ジアゼピン-2-オン・ジフマレートを得る。融点117~118°C。

原料調製例1

5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ[2, 3-e]-1, 4-ジアゼピン-2-オン40gをクロロホルム600mlに溶解し、五硫化二リン117gを攪拌下加え、3時間還流する。反応後、反応液を飽和重曹水で中和し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下、溶媒を留去し、析出する結晶をジイソプロピルエーテルにて濾取し、エタノール-クロロホルムにて再結晶することにより、融点198~199°Cの5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ[2, 3-e]-1, 4-ジアゼピン-2-チオン42gを得る。得られたチオン体42gをメタノール300mlに懸濁させ、冷却下、100%ヒドラジンヒドарат19mlを加え、室温にて2時間攪拌する。反応後、析出した結晶を濾取し、エタノール-ジメチルホルムアミドから再結晶することにより、融点214~216°Cの5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ[2, 3-e]-1, 4-ジアゼピン-2-ヒドラゾン34gを得る。ヒドラゾン体20gをクロロホルム200mlに溶解し、シクロヘキシリカルボニルクロライド10gを攪拌下加え、1時間室温で攪拌する。反応後、飽和重曹水、次いで水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮する。得られた残渣をトルエン200mlに溶解し、酢酸5.4mlを加え、3時間還流させる。反応終了後、飽和重曹水、水で洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。目的画分を減圧濃縮し、4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシリ-2-エチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン15gを得る。融点116~119°C。

原料調製例2

炭酸ジエチル50mlに4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシリ-2-エチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-

a) [1, 4] ジアゼピン 3. 4 g および水素化ナトリウム 0. 56 g を加え加熱する。1時間還流した後、20°Cに冷却し、0-[2, 4-ジニトロフェニル]ヒドロキシルアミン 2. 1 g 加え、2時間攪拌する。反応後、氷水にあけ、炭酸ジエチル層を分取し、2回水洗した後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。炭酸ジエチルを減圧下に留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出する結晶を濾取する。酢酸エチルから再結晶を行うと、融点 140~145°C のエチル-(6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル)カルボキシレート 2. 1 g を得る。エタノール 60m1 および水 20m1 の混合液にエチル-(6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル)カルボキシレート 1. 8 g を溶解し、水酸化バリウム 8 水和物 1. 14 g を加え、室温で 24 時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去して、水 50m1 を加え、1 規定塩酸にて pH 2 に調整し 1 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムにて 2 回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。溶媒留去後得られた結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点 175~176°C の 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン 1. 0 g を得る。

原料調製例 3

原料調製例 2 と同様にして 4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-フェニル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピンから 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-フェニル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピンを得る。

原料調製例 4

原料調製例2と同様にして4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンから6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンを得る。

原料調製例5

原料調製例2と同様にして4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンから6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンを得る。

原料調製例6

炭酸ジエチル50m1に4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシリ-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン3.4gおよび水素化ナトリウム0.56gを加え加熱する。1時間還流した後室温まで放冷し、3-ブロモ-N-フタロイルプロピルアミン2.3g加え、1時間還流する。冰水にあけ、炭酸ジエチル層を分取し、2回水洗した後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。炭酸ジエチルを減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、エチル(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-シクロヘキシリ-6-(N-フタリルプロピルアミノ)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)カルボキシレート2.4gを得る。エタノール60m1および水20m1の混合液にエチル(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシリ-2-エチル-6-(N-フタリルプロピルアミノ)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)カルボキシレート2.4gを溶解し、水酸化バリウム8水和物1.14gを加え、室温で24時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去して、水50m1を加え、1規定塩酸にてpH2に調整し1時間攪拌した後、炭酸水素

ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムにて2回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧下に留去し残渣をエタノール50mlに溶解して、ヒドラジン水和物1.25gを加えて3時間還流する。反応後エタノールを減圧下に留去し、残渣にクロロホルムと水を加え析出する結晶を濾別した後、クロロホルム層を飽和重曹水で洗浄する。分取したクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧下に留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことにより、6-(3-アミノプロピル)-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン1.2gを得る。

実施例4

クロロホルム15mlに6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン0.6gを溶解し、4-メトキシフェニルイソシアネート0.2mlを加え、30分間攪拌する。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた結晶をメタノールにて再結晶を行うと、融点268~269°CのN-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア0.49gを得る。

実施例5

実施例4と同様にして6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンと(2-クロロフェニル)イソシアネートから融点260°CのN-(2-クロロフェニル)-N'-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)ウレアを得る。

実施例6

実施例4と同様にして6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンと(3-メチルフェニル)イソシアネートから融点259~260°CのN-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレアを得る。

参考例1

窒素気流下、4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン1gを炭酸ジエチル35m1に溶解し、室温で攪拌下、60%水素化ナトリウムを加える。混合液を2時間加熱還流した後に室温まで冷却し、プロモ酢酸エチル0.32m1を加える。室温で3時間攪拌した後に反応液を冷水にあけ、酢酸エチルで抽出する。水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、さらに減圧濃縮を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、目的画分を減圧濃縮し、濃縮残渣をエタノール90m1と水30m1の混合液に懸濁させる。室温で攪拌下、水酸化バリウム8水和物0.65gを加え、室温で10時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣に水を加えて酢酸エチルで洗う。水層を6規定塩酸でpH2とし、室温で一晩放置する。反応液を炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣にイソプロピルエーテルを加えて結晶化させると、淡褐色結晶として、(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸0.15gを得た。融点198~202°C。

参考例2

5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オンを用いて参考例1と同様の反応および処理を行うことによって、融点228~231°Cの5-(2

ークロロフェニル) - 7 - エチル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - チエノ [2, 3 - e] - 1, 4 - ジアゼピン - 3 - イル) 酢酸を得る。

実施例 7

参考例 1 で得た (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) 酢酸 2 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、室温で攪拌下、アニリン 0.59 ml、トリエチルアミン 1.4 ml さらに 1 - ヒドロキシベンズトリアゾール 0.75 g を加える。混合液を攪拌下に 0°C 以下に冷却し、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノメチル) カルボジイミド塩酸塩 1.05 g を加え、室温に戻して一晩放置する。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出後、有機層を 1 規定塩酸さらに 1 規定水酸化ナトリウム、続いて水で洗って無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、減圧濃縮し、得られた結晶をエタノールから再結晶すると、融点 238~239°C の N - フェニル - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド 1.4 g を得た。

同様にして、次の化合物が得られる。

実施例 8

N - (3 - メチルフェニル) - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド、融点 247~248°C

実施例 9

N - (3 - クロロフェニル) - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド、融点 217~218°C

実施例 10

N - (2 - メトキシフェニル) - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3

- a) [1, 4] ジアゼピン-6-イル) アセトアミド、融点 198~200°C
実施例 1 1

N-(3-メトキシフェニル)-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、融点 244°C

実施例 1 2

6-アミノ-4-[4-クロロフェニル]-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン 1.6 g をクロロホルム 8 ml に溶解し、攪拌下、トリエチルアミン 0.69 ml を加える。室温下に攪拌しながらパラトルエンスルホニルクロリド 0.94 g を加え、攪拌下、油浴で 2 時間加熱還流する。冷却後、反応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、目的画分を減圧下に濃縮し、残渣にイソプロピルエーテルを加えて結晶化させると、融点 239~242°C の N-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル]-p-トルエンスルホンアミド 1.25 g を得る。

同様にして、次の化合物が得られる。

実施例 1 3

N-[4-(2-クロロフェニル)-2-(4-イソブチルフェニル)エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル]-p-トルエンスルホンアミド、融点 158~162°C

実施例 1 4

5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オン 3 g をクロロホルム 60 ml に溶解し、室温にて攪拌下にメタクロロ過安息香酸 4.3 g を加え、さらに 8 時間攪拌する。反応液を 0.5 規定水酸化ナトリウムで洗浄し、続いて水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた

残渣を無水酢酸 30 ml に溶解し、70 °Cにて加熱攪拌する。冷却後、反応液を水にあけ、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで抽出後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、さらに水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過した後に濾液を減圧濃縮し、残渣を 40 ml のメタノールに溶解させる。室温で攪拌しながら水酸化ナトリウム 0.6 g を水 10 ml に溶解した溶液を加えて、室温で 3 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、水 50 ml を加えて、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過、続いて減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと、粗製の 5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-オン 1.3 g を得る。この化合物 0.7 g をトルエン 20 ml に溶解し、3-メチルフェニルイソシアネート 0.31 g を加え、90 °Cで 2 日間加熱攪拌する。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと、融点 181~182.5 °C の (5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチルオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-3-イル)-N-(3-メチルフェニル) カーバメイト 0.25 g を得る。

同様にして、次の化合物が得られる。

実施例 15

(4-(4-メトキシフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3,2-f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-6-イル)-N-(3-メチルフェニル) カーバメイト、融点 190~192 °C

参考例 3

4-メトキシシアノアセトフェノン 8.9 g および硫黄 1.6 g をジメチルホルムアミド 200 ml に懸濁し、氷冷下、ブチルアルデヒド 36.1 g を加える。次いで、トリエチルアミン 50.6 g を加え、攪拌下、50~55 °Cで 1.5 時間反応する。反応液を氷水にあけ、酢酸エチル 1500 ml にて抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、濾液を減圧濃縮し、ヘキサン-イソ

プロピルエーテル(4:1)より晶出させると、黒褐色結晶として2-アミノ-5-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-チオフェン110gを得る。

上記化合物110gをクロロホルム400mlに溶解し、攪拌下、クロロアセチルクロライド50.1gを加え、攪拌下、1時間加熱還流する。冷後、反応液を5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、イソプロピルエーテルで晶出させると、褐色結晶として2-クロロアセチルアミノ-5-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)チオフェン125gが得られる。

上記クロロアセチル化合物125gおよびヨウ化ナトリウム62gをテトラヒドロフラン500mlに懸濁し、攪拌下、2時間加熱還流する。反応液を-50°Cに冷却し、液体アンモニア約100mlを攪拌下一度に加える。反応液は2時間かけて室温まで昇温させる。アスピレータで脱アンモニア後、減圧濃縮し、残留物をイソプロピルアルコール500mlに溶解し、酢酸26.7gを加え、攪拌下、14時間加熱還流する。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム500mlに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残留物をイソプロピルエーテル-酢酸エチル(5:1)で晶出させると、黄色結晶として7-エチル-1,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-2-オン52gが得られる。

上記ジアゼピン体52gをジクロロメタン500mlに溶解し、五硫化リン46gを加え、攪拌下、3時間加熱還流する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮すると、油状物として7-エチル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-2-チオンを得る。

上記チオン体をメタノール600mlに懸濁し、氷冷攪拌下、100%ヒドラジン・ヒドロアート25.1mlを加え、室温下1時間攪拌する。減圧濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルで晶出させると、赤褐色結晶の7-エチル-2-ヒドラジノ-5-(4-メトキシフェニル)-3H-チエノ[2,3-e][1,4]

ジアゼピン 3.9 g を得る。

参考例 4

4-メチルシアノアセトフェノン 120 g および硫黄 24.2 g をジメチルホルムアミド 300 ml に懸濁し、ブチルアルデヒド 54.4 g を加える。次いで、トリエチルアミン 76.3 g を加え、攪拌下、70 °C で 1.5 時間反応する。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、濾液を減圧濃縮すると、黒褐色結晶として 2-アミノ-5-エチル-3-(4-メチルベンゾイル)チオフェン 244 g を得る。

上記化合物 244 g をクロロホルム 1200 ml に溶解し、攪拌下、クロロアセチルクロライド 112 g を加え、1 時間室温攪拌する。反応液を 5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。

濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をテトラヒドロフラン 1000 ml に懸濁し、ヨウ化ナトリウム 149 g を加え、攪拌下 2 時間加熱還流する。反応液を 50 °C に冷却し、液体アンモニア約 120 ml を攪拌下一度に加える。反応液は 2 時間かけて室温まで昇温させる。アスピレータで脱アンモニア後、減圧濃縮し、残留物をイソプロピルアルコール 1200 ml に溶解し、酢酸 72 g を加え、攪拌下、70 °C で 1.4 時間反応させる。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム 1000 ml に溶解し、5% 炭酸水素ナトリウム水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付することで 7-エチル-1,3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-オン 25 g を得る。

上記ジアゼピン体 25 g をクロロホルム 300 ml に溶解し、五硫化リン 7.5 g を加え、攪拌下 3 時間加熱還流する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮すると、橙色結晶として 7-エチル-5-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-チオン 20 g を得る。

上記チオン体 20 g をメタノール 100 ml に懸濁し、100% ヒドラジンヒドарат 13.2 g を加え、室温下 0.5 時間攪拌する。減圧濃縮すると赤褐色

結晶として7-エチル-2-ヒドラジノ-5-(4-メチルフェニル)-3H-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン18.3gを得る。

参考例5

2-アミノベンゾフェノン25gをクロロホルム250mlに溶解し、攪拌下、クロロアセチルクロライド17.2gを加え、1時間加熱還流する。反応液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣をテトラヒドロフラン250mlに懸濁し、ヨウ化ナトリウム28.6gを加え、攪拌下、2時間加熱還流する。

反応液を-50°Cに冷却し、液体アンモニア約50mlを、攪拌下、一度に加える。反応液は2時間かけて室温まで昇温させる。アスピレータで脱アンモニア後、減圧蒸留し、酢酸エチル250mlを加える。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。残留物をイソプロピルアルコール300mlに溶解し、酢酸9.1gを加え、攪拌下、14時間加熱還流する。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム300mlに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル100mlを加えて晶出させると、結晶として1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン21gを得る。

上記ジアゼピン体18gをジオキサン150mlに溶解し、五硫化リン6.8gを加え、攪拌下、2時間加熱還流する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮すると白色結晶として1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-チオン10.6gを得る。

上記チオン体5.5gをメタノール50mlに懸濁し、氷冷攪拌下、100%ヒドラジン・ヒドラーート2.1mlを加え、室温下、3時間攪拌する。減圧濃縮後、油状物としてヒドラゾノ体5.0gを得る。

実施例16

参考例3で得られたヒドラゾノ体5gをクロロホルム100mlに懸濁し、n-ドデカノイルクロライド4.2gを加え、室温下1時間攪拌する。5%炭酸水

素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残渣をトルエン 100 ml に溶解し、攪拌下、酢酸 1. 1 ml を加え、攪拌下 1 時間加熱還流する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。得られる残渣をイソプロピルエーテルで晶出させると、白色結晶として 2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-9-ウンデシリ-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン 7. 8 g を得る。

実施例 17

ジクロロメタン 700 ml に無水塩化アルミニウム 78. 1 g を加えて懸濁させた溶液に、氷冷攪拌下、n-ブチルメルカプタン 106 ml を滴下する。次いで、氷冷攪拌下、実施例 1 で得られる 2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-9-ウンデシリ-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン 40 g を加える。20 時間室温攪拌後、5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと結晶として 2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシリ-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン 20 g が得られる。融点 164. 5~166. 5°C

実施例 18

参考例 4 で得られたヒドラゾノ体 6 g を 50 ml のクロロホルムに懸濁し、ステアリン酸クロライド 6. 7 g を加え、1 時間室温攪拌する。5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残渣をトルエン 100 ml に溶解し、攪拌下、酢酸 1. 25 ml を加え、攪拌下 1 時間加熱還流する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた油状物を酢酸エチル-ヘキサンで晶出させると、白色結晶として 2-エチル-9-ヘプタデシリ-4-(4-メチルフェニル)-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a]

[1, 4] ジアゼピンを得る。融点 78~80°C

実施例 19

参考例 5 で得られたヒドラゾノ体 5.0 g を 50 ml のクロロホルムに懸濁し、n-ドデカノイルクロライド 5.8 g を加え、1 時間室温攪拌する。5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残渣をトルエン 50 ml に溶解し、攪拌下、酢酸 1.5 ml を加え、攪拌下、1 時間加熱還流する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンで晶出させると、白色結晶として 6-フェニル-1-ウンデシル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン 3.4 g を得る。融点 76~77°C

実施例 20

実施例 16 で得られる 2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-9-ウンデシル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン 8.0 g を水 200 ml に懸濁し、硫酸 7.6 ml を加え、80°C で 2 時間攪拌する。亜硝酸ナトリウム 7.6 g を水 25 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、80°C で 3 時間攪拌する。冷後、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付すと、油状物として 5-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1,2,4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン 4.4 g が得られる。

実施例 21

実施例 17 で得られる 2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン 20 g をジオキサン 300 ml に溶解し、さらに水 300 ml、硫酸 12 ml を加え、80°C で 2 時間攪拌する。亜硝酸ナトリウム 30 g を水 100 ml に溶解した溶液をゆっくり滴下し、80°C で 3 時間攪拌する。冷

後、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付すと、油状物として5-エチル-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン11gを得る。

実施例22

実施例18で得られた2-エチル-9-ヘプタデシル-4-(4-メチルフェニル)-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン6gをジオキサン60m1に溶解し、さらに水60m1、硫酸2.9m1を加え、80°Cで2時間攪拌する。亜硝酸ナトリウム7.6gを水25m1に溶解した溶液をゆっくり滴下し、80°Cで3時間攪拌する。冷後、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンで晶出させると白色結晶として5-エチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-(5-ヘプタデシル-3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン0.6gを得る。融点68~69°C

実施例23

実施例19で得られた6-フェニル-1-ウンデシル-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン3.2gをジオキサン30m1に溶解し、さらに水30m1、硫酸2.1m1を加え、60°Cで1時間攪拌する。亜硝酸ナトリウム5.5gを水20m1に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、70°Cで2時間攪拌する。冷後、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付すと、油状物として2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)ベンゾフェノン0.4gを得る。融点111~112°C

実施例24

実施例 20 で得られる 5-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン 4. 4 g をエタノール 100 ml に溶解し、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 0. 16 g を加え、1 時間室温攪拌する。エタノール留去後、5 % 炭酸水素ナトリウム水を加え、遊離する油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残渣にトルエン 100 ml を加える。攪拌下加熱還流し、反応が終了するまで硫酸をゆっくりと滴下する。冷後、5 % 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンで晶出させると、白色結晶として 2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン 1. 64 g が得られる。融点 91 ~ 93 °C

実施例 25

実施例 21 で得られる 5-エチル-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン 11 g をエタノール 60 ml に溶解し、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 4.31 mg を加え、1 時間室温攪拌する。エタノール留去後、残渣に 5 % 炭酸水素ナトリウム水を加え、遊離する油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残渣にトルエン 150 ml を加える。攪拌下加熱還流し、反応が終了するまで硫酸をゆっくりと滴下する。冷後、5 % 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、得られる油状物をイソプロピルエーテル-酢酸エチル (4 : 1) で晶出させると、白褐色結晶として 2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン 6. 5 g を得る。融点 96 ~ 98 °C

実施例 26

実施例 22 で得られる 5-エチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-(5-ヘプタデシル-3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン 3 g をエタノール 30 ml に溶解し、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 0.1 g を加え、1 時間室温攪拌する。エタノール留去後、残渣に 5% 炭酸水素ナトリウム水を加え、遊離する油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残渣にトルエン 120 ml を加える。攪拌下加熱還流し、反応が終了するまで硫酸をゆっくりと滴下する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンで晶出させると白色結晶として 2-エチル-9-ヘプタデシル-4-(4-メチルフェニル)-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン 0.9 g を得る。融点 83~84°C

実施例 27

実施例 23 で得られる 2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)ベンゾフェノン 2.7 g をエタノール 30 ml に溶解し、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 240 mg を加え、2 時間室温攪拌する。エタノール留去後、残渣に 5% 炭酸水素ナトリウム水を加え、遊離する油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残渣にトルエン 150 ml を加える。攪拌下、加熱還流し、反応が終了するまで硫酸をゆっくりと滴下する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンから晶出させると、白色結晶として 6-フェニル-1-ウンデシル-4H, 6H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [4, 1] ベンゾオキサゼピン 1 g を得る。融点 83~84°C

参考例 6

n-ノニルブロマイド 115 ml とトリフェニルホスフィン 78.5 g から得ら

れるホスホニウム塩 141 g を無水テトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、0 °C で n-ブチルリチウム (1. 6 M ヘキサン溶液) 372 ml を 1 時間以上かけて滴下する。滴下後、反応液を同じ温度で 30 分、室温で 1 時間攪拌し、4-ニトロベンズアルデヒド 45. 3 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液を 0 °C で 1 時間かけて滴下する。反応混合物を室温で 10 時間攪拌後、濾過し、残渣をエーテルで洗浄する。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 100 : 1) で精製することにより、4-(1-デセニル)ニトロベンゼン 70. 9 g (シス / トランス = 7 : 3) を得る。

4-(1-デセニル)ニトロベンゼン 12. 2 g と酢酸 120 ml、パラジウム黒 0. 84 g の混合物を 3 ~ 4 気圧、室温で 12 時間水素添加する。触媒を交換し、同様の条件で 12 時間反応させる。触媒を濾別し、減圧濃縮することにより 4-デシルアニリン 10. 9 g を得る。

三塩化ホウ素 (1 M 塩化メチレン溶液) 21. 2 ml と無水ベンゼン 10 ml の溶液に氷冷下、4-デシルアニリン 4. 50 g の無水ベンゼン (20 ml) 溶液を滴下する。滴下後、ベンゾニトリル 2. 96 ml、塩化アルミニウム 2. 83 g を順次加え、室温で 20 分攪拌し、さらに一晩加熱還流する。放冷後、2 規定塩酸を加え、80 °C で 30 分攪拌する。残渣を濾去し、濾液をエーテル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 10 : 1) で精製することにより、2-アミノ-5-デシルベンゾフェノン 2. 89 g を得る。

参考例 7

n-ノニルプロマイド 115 ml とトリフェニルホスフィン 78. 5 g から得られるホスホニウム塩 141 g を無水テトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、0 °C で n-ブチルリチウム (1. 6 M ヘキサン溶液) 372 ml を 1 時間以上かけて滴下する。滴下後、反応液を同じ温度で 30 分、室温で 1 時間攪拌し、3-ニトロベンズアルデヒド 45. 3 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液を 0 °C で 1 時間かけて滴下する。反応混合物を室温で 10 時間攪拌後、濾過し、残渣をエーテルで洗浄する。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

ン／酢酸エチル=100:1)で精製することにより、3-(1-デセニル)ニトロベンゼン57.3g(シス/トランス=7:3)を得る。

3-(1-デセニル)ニトロベンゼン43.9gと酢酸200ml、パラジウム黒2.0gの混合物を常圧、室温で12時間水素添加する。触媒を交換し、同様の条件で12時間反応させる。触媒を濾別し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/クロロホルム=10:1→1:2)で精製して3-デシルアニリン7.36gを得る。

三塩化ホウ素(1M塩化メチレン溶液)36mlと無水ベンゼン10mlの溶液に氷冷下、3-デシルアニリン3.82gの無水ベンゼン10ml溶液を滴下する。滴下後、ベンゾニトリル2.51ml、塩化アルミニウム4.80gを順次加え、室温で2時間攪拌し、さらに一晩加熱還流する。三塩化ホウ素(1M塩化メチレン溶液)18ml、ベンゾニトリル2.5ml、塩化アルミニウム2.4gを加え、さらに16時間加熱還流する。放冷後、2規定塩酸42mlを加え、80°Cで45分攪拌する。残渣を濾去し、濾液をエーテル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10:1)で精製することにより、2-アミノ-4-デシルベンゾフェノン4.16gを得る。

実施例28

(±)-4-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン300mgと活性炭30mgを無水塩化メチレン2mlに懸濁させたのち、トリクロロメチルクロロホルメート0.09mlを加え、反応系中で発生したフォスゲンと室温で1.5時間反応させる。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ろ液に2-アミノピリジン130mgを加え室温で1時間反応させた後、減圧下で濃縮し、得られた結晶をN,N-ジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、(±)-N-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]-N'-(2-ピリジル)ウレア84mgを無色結晶として得た。融点 274~278°C

実施例 2 9

塩化オキサリル 0. 42 ml の塩化メチレン 8 ml 溶液に氷冷下アニリン 0. 22 ml の塩化メチレン 3 ml 溶液を 5 分間で滴下する。10 分間、同温で攪拌後、トリエチルアミン 0. 33 ml を加え、更に 1 時間、攪拌する。反応混合物を減圧下濃縮乾固する。この残渣に塩化メチレン 8 ml を加えた後、氷冷する。これに 4-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン 208 mg の塩化メチレン 2 ml 溶液を 5 分間で滴下する。反応液を室温で 2 時間、攪拌する。クロロホルム 5 ml を加え、水、炭酸水素ナトリウム水、水で順に洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮乾固する。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒、クロロホルム/メタノール = 50 : 1) で精製し、得られた純粹な画分を濃縮乾固する。これを酢酸エチル-エーテル混合溶媒より結晶化させ (±)-N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-フェニルオキサリルジアミド 99. 0 mg を無色針状晶として得る。

融点 247~248°C

実施例 3 0

(±)-6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン 190 mg のジメチルスルフォキシド 5 ml 溶液にフェニルヒドラジン 0. 5 ml を加え 90°C で 2 日間攪拌する。クロロホルム 50 ml を加え、水、0. 3 規定塩酸、水で順に洗浄する。クロロホルム層を乾燥後、濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30 : 1) で精製し、得られた純粹な画分を濃縮する。これに酢酸エチルを加えると目的物が結晶として得られる。この結晶を更にクロロホルム・酢酸エチル混合溶媒より再結晶すると純粹な (±)-N'-フェニル-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル]カルボヒドラジド 134. 3 mg を無色針状晶として得る。

融点 175～177°C

同様に (土) - 6 - (4-クロロフェニル) - 4-エトキシカルボニル - 1 - メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン 660mg のジメチルホルムアミド 7mL 溶液にヒドラジン (H_2NNH_2) を加え室温で 1 時間反応後、上記と同様に抽出し、残渣をクロロホルム - エーテルから結晶化させ (土) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 4-イル) カルボヒドラジド 415mg を無色針状晶として得た。融点 175～178°C

実施例 3 1

(土) - [6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 4-イル] カルボヒドラジド 183mg のピリジン 4mL 溶液に塩化ベンゾイル 64mL を氷冷下加える。同温で 30 分攪拌後、水 0.1mL を加え 10 分間攪拌する。ピリジンを減圧留去し残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄する。有機層を乾燥後、濃縮し酢酸エチルを加えると 195mg が結晶として得られる。これをクロロホルム - 酢酸エチル混合溶媒より再結晶すると純粹な (土) - N' - ベンゾイル - [6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 4-イル] カルボヒドラジド 164.4mg を無色針状晶として得る。融点 243～245°C

実施例 3 2

(土) - [6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 4-イル] カルボヒドラジド 109.7mg のジメチルホルムアミド 1mL 溶液を -40°C に冷却し、4N 塩酸ジオキサン溶液 0.23mL を加えた後、一担 0°C に昇温する。反応液を -40°C まで再度冷却後、亜硝酸イソペンチル 40 μ L を加え、-30°C で 1 時間攪拌する。再び -70°C まで冷却し、トリエチルアミン 0.125mL を加え 10 分後、ベンジルアミン 77 μ L を加え、その後 0°C に昇温して 3 時間、室温で 10 時間攪拌する。ジメチルホルムアミドを減圧留去した残渣をクロロホルムに溶解し、0.3

N塩酸、重曹水、水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを減圧濃縮した残渣に酢酸エチルを加えると(±)-N-ベンジル-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]カルボキサミド95.1mgが無色針状晶として得られた。融点265~267°C

同じ方法で融点138~139°Cの(±)-O-ベンジル-N-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]カルボヒドロキサメートを合成した。

実施例3 3

窒素雰囲気下、4-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン373mgを無水テトラヒドロフラン4mℓに溶解したのち、イソシアニ酸3-メチルフェニル139μℓを加え、その後室温で3.5時間反応させる。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮する。シリカゲルカラムにより精製(クロロホルム:メタノール=45:1)し、結晶化させて、N-[6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]-N'-(3-メチルフェニル)ウレア219mgを淡黄色針状晶として得た。融点168~172°C

実施例3 4

窒素雰囲気下、6.0%水素化ナトリウム10mgを無水テトラヒドロフラン1mℓに懸濁したものに無水テトラヒドロフラン2mℓに溶解したN-[6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]-N'-(3-メチルフェニル)ウレアを室温で滴下し、30分間加熱還流する。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮する。エ

ーテル／酢酸エチルから再結晶を行い、6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4スピロ-5'-[3'-(3-メチルフェニル)-2',4'-ジオキソイミダゾリジン]37mgを無色針状晶として得た。融点269~271°C

実施例35

6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン1.23gをジクロロメタン10mlに溶解し、攪拌下、酢酸5ml、亜鉛粉末540mgを加える。6時間室温攪拌後、5%炭酸水素ナトリウム水及び水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られる油状物を酢酸エチルで晶出することで6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H,5H,6H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン320mgを得る。融点94~95°C

実施例36

2-アミノ-4-デシルベンゾフェノン4.16gをクロロホルム40mlに溶解し、室温攪拌下、フタロイルアラニルクロライド3.22gを加え、0.5時間攪拌する。5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。得られた油状物をメタノール20ml、テトラヒドロフラン40mlの混合溶液に溶解し、氷冷攪拌下、ヒドラジン1水和物1.56gを加え、2時間攪拌する。室温攪拌下、濃塩酸1mlを加え、60°Cで2時間攪拌する。冷後、減圧濃縮した残渣をクロロホルムで抽出し、5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残渣にイソプロピルアルコール60ml、酢酸1mlを加え、70°Cで1時間攪拌する。冷後、減圧濃縮した残渣をクロロホルムで抽出し、5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと、結晶として8-デシル-1,3-ジヒドロ-3-メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン3.2gを得る。

上記チオン体2. 8 gをメタノール30mlに懸濁し、室温攪拌下、ヒドラジン1水和物400μlを加え、室温下、1時間攪拌する。減圧濃縮後、残渣をクロロホルムに溶かし、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと、油状物として、ヒドrazノ体を1. 9 gを得る。

得られたヒドrazノ体1. 9 gを20mlのトルエンに懸濁し、オルト酢酸トリエチル1. 6 gを加え、16時間加熱還流する。冷後、酢酸エチルで抽出し、5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をイソプロピルエーテルから晶出させると、結晶として9-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン0. 3 gを得る。融点111~112°C

次に、本発明の医薬の製剤例を挙げる。

(1) 錠剤

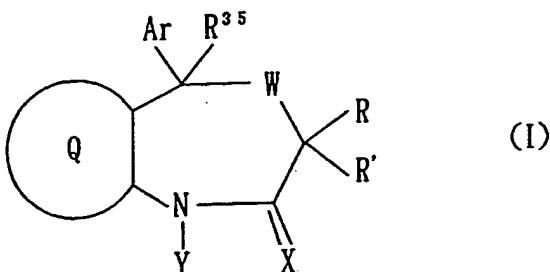
上記化合物(I)を0. 5部、乳糖25部、結晶セルロース35部及びコンスター13部とをよく混和したのち、コンスター12部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オープン中50°Cで乾燥後、24メッシュで篩過した。ここに得た練合粉体とコンスター8部、結晶セルロース11部及びタルク9部とをよく混合した後、圧搾打錠し、1錠あたり有効成分0.5mg含有の錠剤を得た。

(2) 1%散剤

上記の化合物(I)を1部と乳糖90部をよく混和し、適量のメチルセルロースより製した結合剤とよく練合した。これを16メッシュで篩過し、オープン中50°Cで乾燥した。乾燥顆粒末を32メッシュで圧篩過し、適量のシリコンジオキシドとよく混和して、1%散剤を得た。

請求の範囲

1. 一般式



により表されるアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療薬。

上記式中、各記号は以下に定義する通りである。

A_r はアリールまたはヘテロアリールを示す。

X は酸素原子または硫黄原子を示す。

Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-(CH_2)_aCOOR^1$ (ここで、 R^1 は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを、 a は1~6の整数を示す。)、 $-(CH_2)_a-$ シクロアルキル (ここで、 a は1~6の整数を示す。)、 $-(CH_2)_aN(R^2)(R^3)$ (ここで、 a は1~6の整数を、 R^2 、 R^3 は同一または異なって水素、アルキルまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)、 $-(CH_2)_bCON(R^{41})(R^{42})$ (ここで b は0または1~6の整数を、 R^{41} 、 R^{42} は同一または異なって水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)、 $-(CH_2)_aCN$ (ここで、 a は1~6の整数を示す。) または $-(CH_2)_aCR^{43}$ (ここで、 a は1~6の整数を、 R^4 はハロゲンを示す。) を示す。

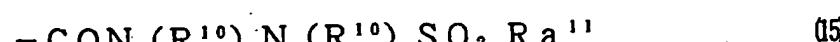
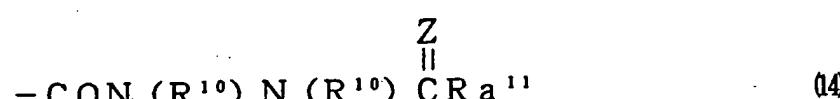
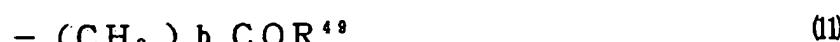
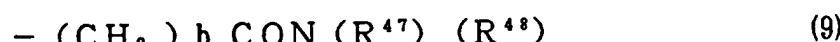
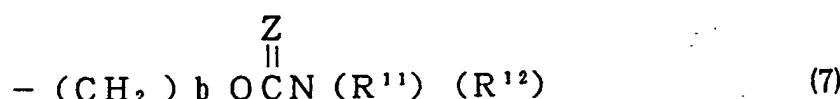
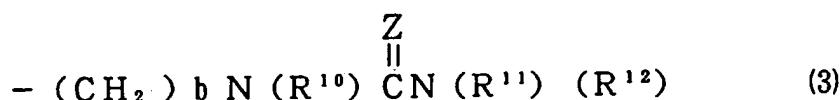
または X と Y は結合して $=N-N=C(R^6)-$ 、 $=N-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $=C(R^5)-N=C(R^6)-$ 、 $=N-O-CO-$ または $=N-N(R^5)-CO-$ (ここで、 R^5 、 R^6 はそれぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、 $-(CH_2)_a$

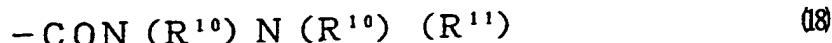
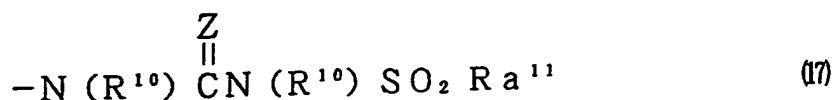
COOR^7 (ここで、 a は 1 ~ 6 の整数を示し、 R^7 は水素、アルキル、アルケニルまたはアラルキルを示す。) または $-(\text{CH}_2)^a \text{NHCOR}^{43}$ (ここで、 a は 1 ~ 6 の整数を示し、 R^{43} はアルキルまたはアラルキルを示す。) を示す。] を形成する。

W は $-\text{N}(\text{R}^{36})-$ (R^{36} は水素を示すか、または R^{35} とともに結合を形成する。) 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示す。

R^{35} は水素を示すか、 R^{36} とともに結合を形成する。

R は水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキルまたは式 :



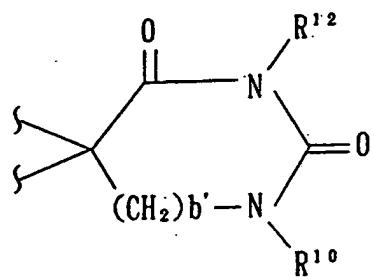


(式中、bは0または1~6の整数を示す。Zは酸素原子または硫黄原子を示す。
 R^8 、 R^9 は同一または異なって、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{10} は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。 R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 Ra^{11} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 R^{44} はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールを示す。 R^{45} はアルキル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{46} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 R^{47} 、 R^{48} は同一または異なって、水素、アルキル、アシル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{49} はアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。
nは0、1または2を示す。aは1~6の整数を示す。 R^1 は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)

から選ばれる基を示す。

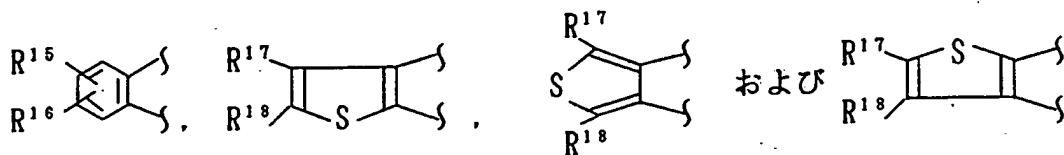
R' は水素または $-\text{COOR}^8$ （ここで、 R^8 は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。）を示す。

または R と R' は結合して式



(式中、b'は0または1を示す。R¹⁰は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。R¹²は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。)により表されるスピロ環を形成する基を示す。

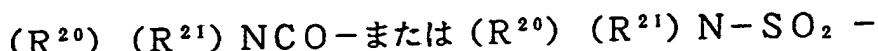
環Qは次の中から選ばれる環を示す。



ここで、R¹⁵、R¹⁶は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル（ハロゲン、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルオキシカルボニルにより置換されていてもよい）、アラルキル、アルキルで置換されたアラルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルオキシカルボニルを示す。

R¹⁷、R¹⁸は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、シクロアルキル、アルキルカルボニ

ル、式 $R^{18}-A-$ [ここで、Aは1～3個の水酸基によって置換されていてもよいアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを示し、 R^{18} はアルコキシ、ニトロ、アミノ、水酸基、アシリオキシ、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、1～3個の置換基（ハロゲン、水酸基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキルもしくはアラルキルオキシ、1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニルもしくはアルキニル、または1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニル部もしくはアルキニル部を有するアラルケニルまたはアラルキニル）を有していてもよいフェニル、式

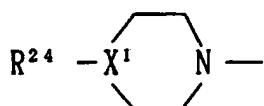


（式中、 R^{20} と R^{21} は同一または異なって、それぞれ水素、アリール、アラルキルまたはハロゲン、水酸基、ニトロ、アミノ、置換アミノで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであるか、また R^{20} と R^{21} は隣接する窒素原子とともに直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい（付加的窒素原子は1～4個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アラルキル、ジアリールアルキルで置換されていてもよい）3～7員環を形成する）により表される基、式

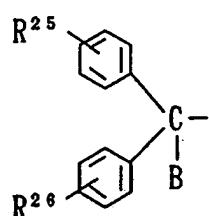


（式中、 R^{22} および R^{23} は同一または異なって、それぞれ水素；ハロゲン、水酸基、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノもしくはC-結合異項環基（炭素類は窒素、酸素または硫黄原子によって中断されていてもよい）で置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状アルキル、アルケニルまたはアルキニル；水酸基、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノまたは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（このアルキル基はハロゲン、水酸基で置換されていてもよい）でモノもしくはジ置換されていてもよい、直鎖状または分枝鎖状のアルキルカルボニル；アリールカルボニル；アリールスルホニル；アルキルスルホニル；または R^{22} と R^{23} は隣接する窒素原子とともに直鎖

状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい（各付加的窒素原子は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよい）飽和もしくは不飽和の3～7員環を形成することを意味する。）により表される基、式



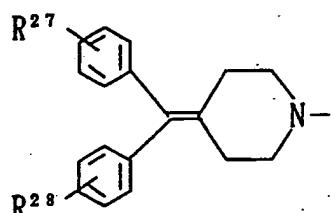
（式中、 R^{24} はアリール、アラルキル、アリールカルボニル、式



（式中、 R^{25} 、 R^{26} はそれぞれ同一または異なって水素、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、アルキルまたはアルコキシを、Bは水素、水酸基またはエステル化された水酸基を示す。）

により表される基もしくは水酸基および／またはカルボニル基を有するアルキルを、 X^1 はCHまたは窒素原子を示す。）

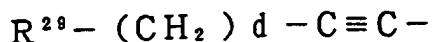
により表される基または式



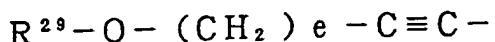
（式中、 R^{27} 、 R^{28} はそれぞれ同一または異なって水素、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、アルキルまたはアルコキシを示す。）

により表される基を示す。）

により表される基または式

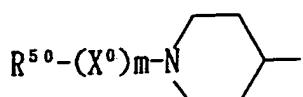


(式中、 R^{29} はアリールまたは水素添加されていてもよいヘテロアリールを、 d は0, 1または2を示す。)、式



(式中、 R^{29} は前記と同義であり、 e は1または2を示す。)

により表される基、または式



(式中、 X^0 は $-OCO-$ 、 $-N(R^{51})CO-$ (R^{51} は水素またはアルキルを示す) または $-CO-$ を示す。 m は0または1を示す。 R^{50} はアルキル、アルキニル、 $-(CH_2)^aCN$ (a は1~6の整数を示す。)、 $-(CH_2)^b-R^{52}$ (b は0または1~6の整数を示す。 R^{52} はシクロアルキル、モルホリノ、チエニル、アルコキシ、アリール、イミダゾリルまたはテトラヒドロピラニルを示す。)、2-フェニルエチニル、 $-SO_2N(R^{53})(R^{54})$ (R^{53} , R^{54} は同一または異なって、水素、アルキルを示すか、 R^{53} , R^{54} は隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。) または2-チエニルスルホニルを示す。) により表される基を示す。

あるいは、隣接する R^{17} と R^{18} は結合してチオフェン環に縮合する飽和または不飽和の5, 6もしくは7員環を形成することができ、該環は置換基 R^{30} として、水素、ハロゲン、アルキル、式 $R^{18}-A-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基または式 $(R^{20})(R^{21})NCO-$ または $(R^{20})(R^{21})N-SO_2-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基で置換されていてもよい。あるいは R^{17} と R^{18} は結合して異項原子として酸素、硫黄または $-N(R^{30})-$ を含有する5, 6または7員の異項環を形成することもできる。

R^{30} としては水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、

アルコキシカルボニル、アルカノイル、アロイル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、式 $R^{19}-A-$
(式中、各記号は前記と同義である) により表される基、式

$(R^{20}) (R^{21}) NCO-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基、式 $(R^{20}) (R^{21}) N-SO_2-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基、式 $Ra^{31}-SO_2-$ (式中、 Ra^{31} はアルキル; フェニルまたは場合によってはハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルキルスルホニル、アルキルチオ、ハロアルキルまたは任意に置換されたフェノキシで置換されたフェニル; またはヘテロアリールまたはナフチルを表す。)

により表される基、式 $Rb^{31}-NH-C-$
||
Y¹

(式中、Y¹ は酸素原子または硫黄原子を表し、Rb³¹ はアルケニル、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル; アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルスルホニル、ハロゲンまたはハロアルキルの1~3個で置換されたフェニル; キノリル; またはフェニル、ヘテロアリールもしくはナフチルで置換されたスルホニルを表す。)

により表される基、または式 $Rc^{31}-S-CH_2-C-$
||
Y¹

(式中、Y¹ は酸素原子または硫黄原子を表し、Rc³¹ はアルキル; フェニル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルもしくは置換されていてよいフェノキシで置換されたフェニル; ヘテロアリールを示す。)

により表される基を示す。

上記定義中、「アリール」、「アリールオキシ」、「アリールオキシアルキル」、「アリールカルボニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキル」、「アラルキルオキシ」、「アラルキルオキシカルボニル」、「アラルケニル」、「アラルキニル」、「ジアリールアルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリ

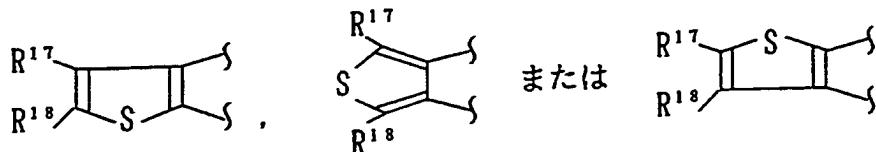
「ルアルキル」とは環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシリオキシから選ばれる1～3個の置換基を有していてよい。「シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロアルキルアルキルカルボニル」、「シクロアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアミノカルボニル」における「シクロアルキル」は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールから選ばれる1～3個の置換基を有していてよい。

2. Wが-N(R³⁶) - (ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の骨粗鬆症治療薬。

3. Wが-N(R³⁶) - (ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、XとYは結合して=N-N=C(R⁶) - (ここで、R⁶は請求の範囲第1項に記載の通りである)を形成する基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の骨粗鬆症治療薬。

4. Wが-N(R³⁶) - (ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、XとYは結合して=N-N=C(R^{6'}) - (ここで、R^{6'}は炭素数6～20個のアルキルを示す)を形成する基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の骨粗鬆症治療薬。

5. 環Qが

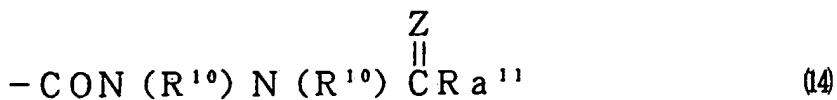
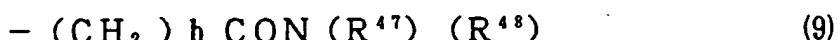
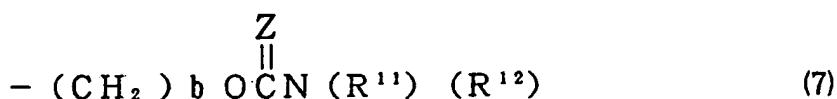
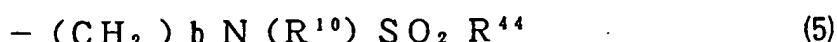


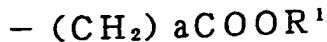
(式中、R¹⁷、R¹⁸は請求の範囲第1項に記載の通りである。)

である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の

骨粗鬆症治療薬。

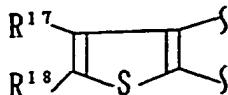
6. Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、Rがアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキルまたは式





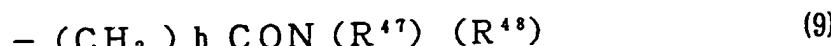
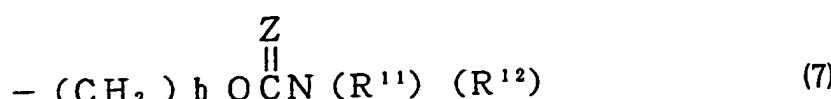
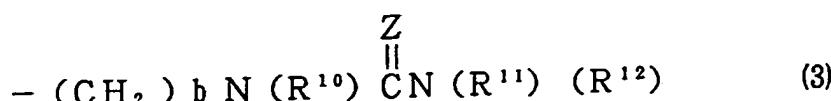
(20)

(式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。) から選ばれる基であり、環Qが、

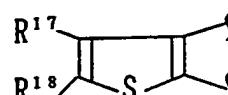


(式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。) により表される基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第5項記載の骨粗鬆症治療薬。

7. Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、Rがアルキル、アリール、アラルキル、または式



(式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。) から選ばれる基であり、環Qが



(式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。) により表される基で

ある一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第5項記載の骨粗鬆症治療薬。

8. 9-第3級ブチル-4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

3-[4-(2-クロロフェニル)-6,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-2-イル]プロピオン酸モルホリド、

4-(2-クロロフェニル)-6,9-ジメチル-2-(3-モルホリノプロピル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6-プロピル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

6-ベンジル-4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-インドールカルボキサミド、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピ

ン-6-イル) - 3-インドールアセトアミド、

6-ベンゾイルアミノ-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(3-(3-トリル)ウレイド)-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

8S-(+)-6-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8, 11-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8H-ピリド[4', 3': 4, 5] チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

6-(2-クロロフェニル)-8, 9-ジヒドロ-1, 4-ジメチル-8-モルホリノカルボニル-4H, 7H-シクロペンタ[4, 5] チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) 酢酸、

N-(2-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) アセトアミド、

N-フェニル-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) アセトアミド、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、

(4-(4-メトキシフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン

- 6 -イル) -N- (3-メチルフェニル) カーバメイト、

4- (2-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6-フェニルアセチルアミノ-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

N- (4-クロロフェニル) -N' - (4- (4-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) ウレア、

N- (4- (4-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メトキシフェニル) ウレア、

N- (4- (4-クロロフェニル) -2-ヘキシリ-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -9-シクロヘキシリ-2-エチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メトキシフェニル) ウレア、

N- (2-エチル-9-メチル-4- (4-メチルフェニル) -6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' -フェニルウレア、

N- (2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (4-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - フェニルチオウレア、

N- (2-ブチル-4- (4-クロロフェニル) -9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルウェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2-エチル-9-シクロヘキシル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、

4- (4-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6- (3-フェニルプロピル) -6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

2-エチル-4-フェニル-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン、

6- (2-クロロフェニル) -1-ウンデシル-7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H, 6H-トリアゾロ [3, 4-c] [1] ベンゾチエノ [2, 3-e] [1, 4] オキサゼピン、

4- (2-クロロフェニル) -2- (2- (4-イソブチルフェニル) エチル) -9-メチル-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン、

4- (4-クロロフェニル) -2-エチル-9- (3- (4-イソブチルフェニル) プロピル) -4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン、

2-エチル-9-ヘプチル-4- (4-メトキシフェニル) -4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキ

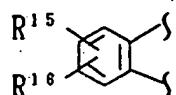
サゼピン、

2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピン、

2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピン、および

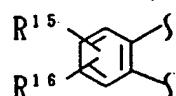
2-エチル-4-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピンから選ばれる一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の骨粗鬆症治療薬。

9. 環Qが



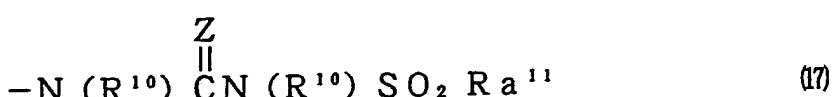
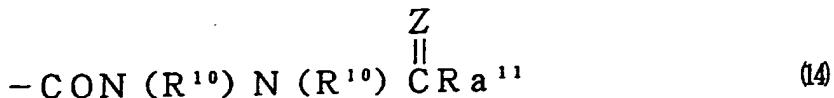
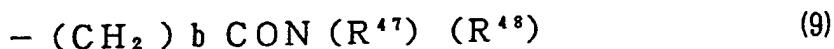
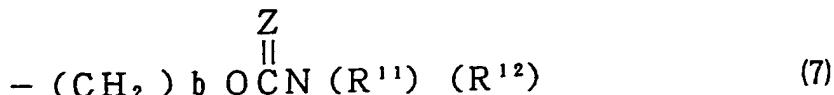
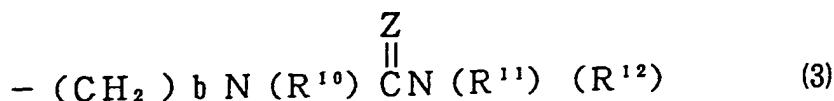
(式中、R¹⁵, R¹⁶は請求の範囲第1項に記載の通りである。)である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の骨粗鬆症治療薬。

10. 環Qが



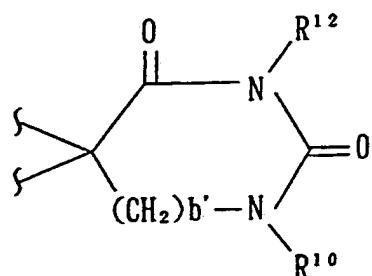
(式中、R¹⁵, R¹⁶は請求の範囲第1項に記載の通りである。)を示し、Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶は水素を示すか、またはR³⁵とともに結合を形成する)または-O-を示し、

Rは水素、ヘテロアリールアルキルまたは式



(式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。)から選ばれる基を示し、

R'が水素または-COOR⁸ (R⁸は請求の範囲第1項に記載の通りである)を示すか、またはRとR'は結合して



(式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。)により表されるスピロ環を形成する基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第9項記載の骨粗鬆症治療薬。

- 11. 6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H, 6H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾオキサゼピン、
8-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、
9-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、
6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、
6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H, 5H, 6H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、
6-(4-クロロフェニル)-1-(3-(イソブチルフェニル)プロピル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、
N-ベンゾイル-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、
N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3-ピリジル)ウレア、
N-(8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' - (3-トリル) ウレア、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' -フェニル-オキサリルジアミド、

N- (1-メチル-6- (2-チエニル) -4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' - (3-トリル) ウレア、

6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5' - (3' - (3-トリル) -2', 4' -ジオキソイミダゾリジン) 、

N- (6- (4-クロロフェニル) -4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' - (3-トリル) ウレア、

(1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル-p-トルエンスルフォネート、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル-N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル] -N' - (3-トリル) ウレア、

N- (3-トリル) -O- ((1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2,

4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル) カルバメート、

N- (2-メトキシフェニル) -O- ((1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル) カルバメート、

(1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル フェニルアセテート、

6- (4-クロロフェニル) -4- (3-インドリルメチル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -O-ベンジル カルバメート、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) ベンジルスルフォンアミド、

(6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) カルボヒドラジド、

N' - p - トシリ- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) カルボヒドラジド、

O-ベンジル-N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) カルボヒドロキサメート、

N-ベンジル- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-1-イル) カルボキサミド、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル-2-

インドールカルボキサミド、

N-ベンジル-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(シクロヘキシリ)ウレア、

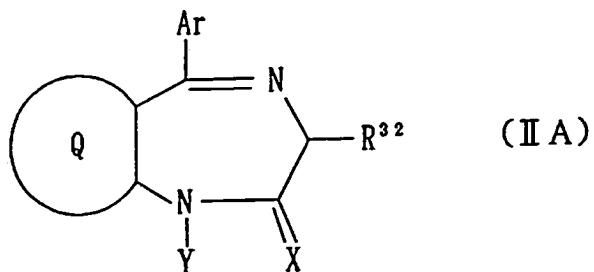
N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-2-インドールカルボキサミド、

8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

8-クロロ-6-フェニル-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、および

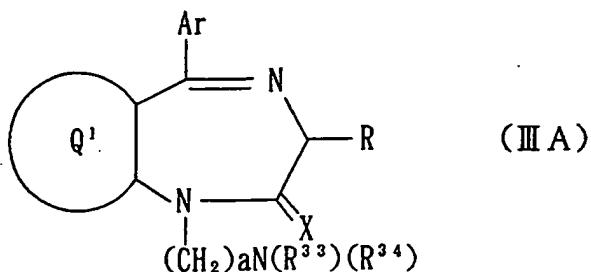
8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-4H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ベンゾジアゼピンから選ばれる一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の骨粗鬆症治療薬。

12. 一般式

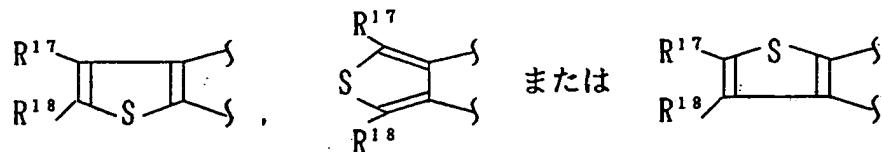


(式中、R³²は置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいフェニルアルキルを示し、他の各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。)により表されるジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩。

13. 一般式

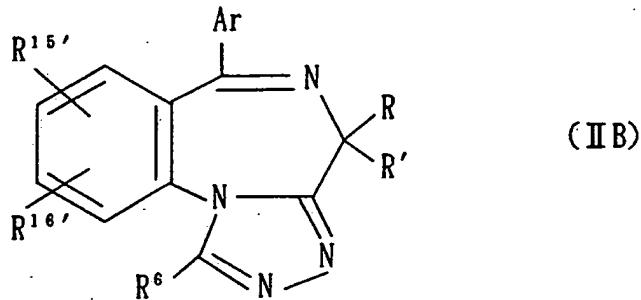


[式中、 a は 1 ~ 6 の整数を、 R^{33} 、 R^{34} は同一または異なってアルキル、アラルキルを示すか、または R^{33} 、 R^{34} は結合して 5 ~ 7 員環を形成し、環内に窒素、硫黄、酸素原子を有していてもよい。環 Q^1 は



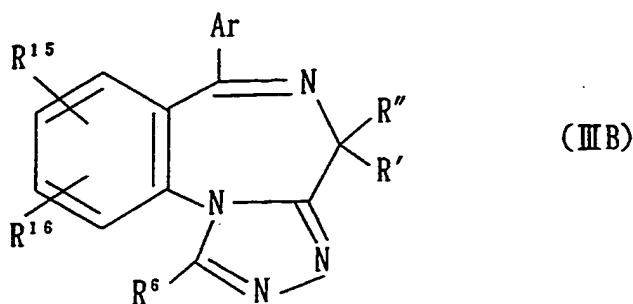
(ここで、 R^{17} 、 R^{18} は請求の範囲第 1 項に記載の通りである。) を示し、他の各記号は請求の範囲第 1 項に記載の通りである。] により表されるジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩。

14. 一般式

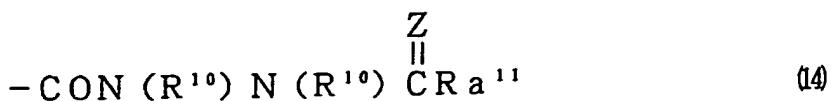


[式中、 $\text{R}^{15'}$ は炭素数 8 ~ 15 のアルキルまたはアラルキルを示し、 $\text{R}^{16'}$ は水素を示し、他の各記号は請求の範囲第 1 項に記載の通りである。] により表されるベンゾトリアゾロジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩。

15. 一般式



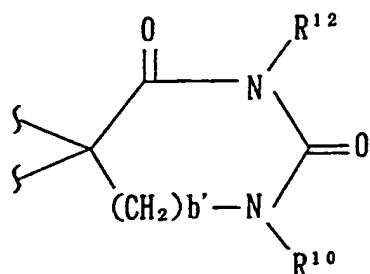
(式中、R'' は式



(式中、Py は置換されていてもよいピリジルを示し、他の各記号は請求の範囲

第1項に記載の通りである。)

から選ばれる基を示し、R' は水素を示すか、またはR'' とR' は結合して



(式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。)

により表されるスピロ環を形成する基を示し、他の各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。)

により表されるベンゾトリアゾロジアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩。

16. 8-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

9-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

N-ベンゾイル-N'-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、

N-(p-トシリル)-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(2-ピリジル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3-ピリジル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-フェニルオキサリルジアミド、

N-(1-メチル-6-(2-チエニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3-トリル)ウレア、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'-(3'-(

3-トリル) - 2' , 4' -ジオキソイミダゾリジン) 、
 N' -フェニル- (6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル- 4H- [1,
 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル) カ
 ルボヒドラジド、

N' -ベンゾイル- (6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル- 4H- [
 1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル)
 カルボヒドラジド、

O-ベンジル-N- (6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル- 4H- [
 1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル)
 カルボヒドラキサメート、

N-ベンジル- (6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル- 4H- [1,
 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル) カ
 ルボキサミド、

6- (4-クロロフェニル) - 1-ウンデシリ- 4H, 5H, 6H- [1,
 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

(1-メチル- 6-フェニル- 4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-
 a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル) メチル-p-トルエンスルフォネ
 ート、

(6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル- 4H- [1, 2, 4] トリア
 ゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル) カルボヒドラジド、

N' - p-トシリ- (6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル- 4H- [
 1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル)
 カルボヒドラジド、

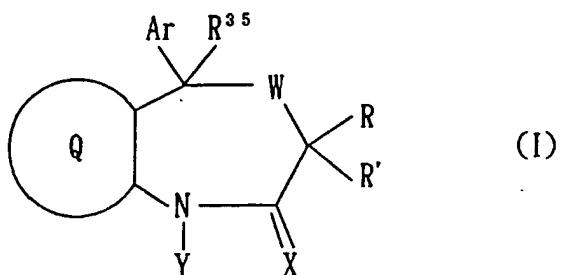
N- (6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル- 4H- [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル) メチル- 2-
 インドールカルボキサミド、

N- (6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル- 4H- [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン- 4-イル) -N' - (シ

クロハキシル) ウレア、および

N - (6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 4 - イル) - 2 - インドールカルボキサミドから選ばれる請求の範囲第14項または第15項記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

17. 一般式



により表されるアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治療方法。

上記式中、各記号は以下に定義する通りである。

Arはアリールまたはヘテロアリールを示す。

Xは酸素原子または硫黄原子を示す。

Yは水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-(CH_2)_aCOOR^1$ （ここで、R¹は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを、aは1～6の整数を示す。）、 $-(CH_2)_a-\text{シクロアルキル}$ （ここで、aは1～6の整数を示す。）、 $-(CH_2)_aN(R^2)(R^3)$ （ここで、aは1～6の整数を、R²、R³は同一または異なって水素、アルキルまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。）、 $-(CH_2)_bCON(R^{41})(R^{42})$ （ここでbは0または1～6の整数を、R⁴¹、R⁴²は同一または異なって水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。）、 $-(CH_2)_aCN$ （ここで、aは1～6の整数を示す。）または $-(CH_2)_aCR^4$ （ここで、aは1～6の整数を、R⁴はハロゲンを示す。）を示す。

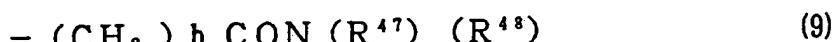
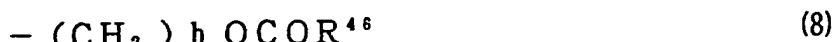
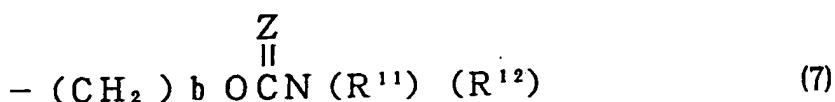
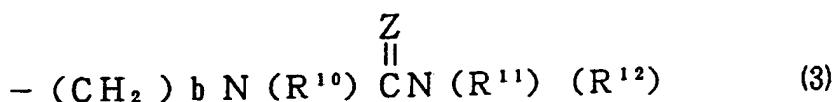
またはXとYは結合して=N-N=C(R⁶)-, =N-C(R⁵)=C(R⁶)-,

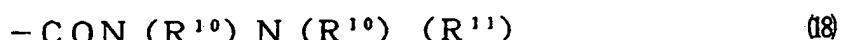
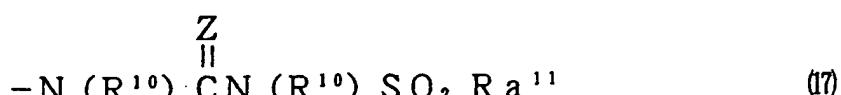
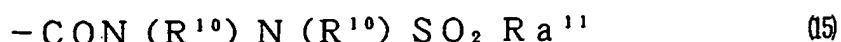
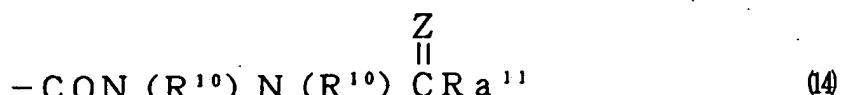
= $\text{C}(\text{R}^5)-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)-$, = $\text{N}-\text{O}-\text{CO}$ —または= $\text{N}-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{R}^8)-$
 [ここで、 R^5 、 R^6 はそれぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、 $-(\text{CH}_2)_a\text{COOR}^7$ （ここで、 a は1～6の整数を示し、 R^7 は水素、アルキル、アルケニルまたはアラルキルを示す。）または $-(\text{CH}_2)_a\text{NHCOR}^{43}$ （ここで、 a は1～6の整数を示し、 R^{43} はアルキルまたはアラルキルを示す。）]を示す。]を形成する。

W は= $-\text{N}(\text{R}^{36})-$ (R^{36} は水素を示すか、または R^{35} とともに結合を形成する。)、=O—または=S—を示す。

R^{35} は水素を示すか、 R^{36} とともに結合を形成する。

R は水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキルまたは式：



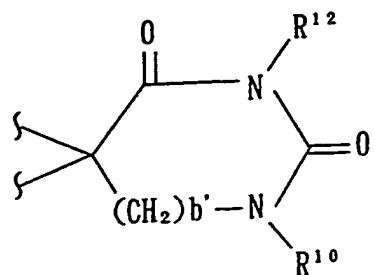


(式中、bは0または1~6の整数を示す。Zは酸素原子または硫黄原子を示す。
 R^8 、 R^9 は同一または異なって、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{10} は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。 R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 Ra^{11} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 R^{44} はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールを示す。 R^{45} はアルキル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{46} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。 R^{47} 、 R^{48} は同一または異なって、水素、アルキル、アシル、アリールまたはアラルキルを示す。 R^{49} はアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。
nは0、1または2を示す。aは1~6の整数を示す。 R^1 は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)

から選ばれる基を示す。

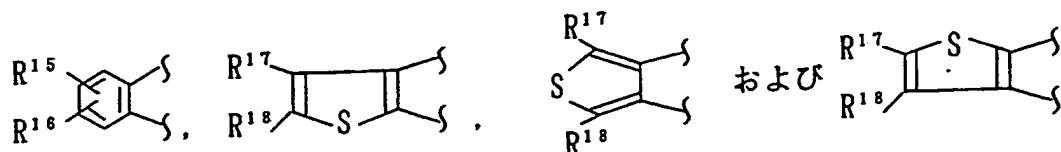
R' は水素または $-\text{COOR}^8$ （ここで、 R^8 は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。）を示す。

またはRとR'は結合して式



(式中、b'は0または1を示す。R¹⁰は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。R¹²は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリー^ル、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。)により表されるスピロ環を形成する基を示す。

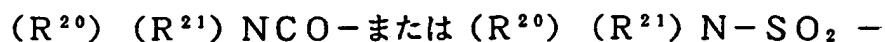
環Qは次の中から選ばれる環を示す。



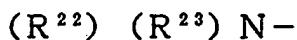
ここで、R¹⁵、R¹⁶は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル（ハロゲン、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルオキシカルボニルにより置換されていてもよい）、アラルキル、アルキルで置換されたアラルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルオキシカルボニルを示す。

R¹⁷、R¹⁸は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシ

カルボニル、アラルキルオキシカルボニル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、式R¹⁹-A- [ここで、Aは1～3個の水酸基によって置換されていてもよいアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを示し、R¹⁸はアルコキシ、ニトロ、アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、1～3個の置換基（ハロゲン、水酸基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキルもしくはアラルキルオキシ、1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニルもしくはアルキニル、または1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニル部もしくはアルキニル部を有するアラルケニルまたはアラルキニル）を有していてもよいフェニル、式

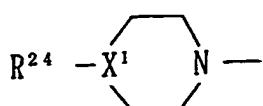


（式中、R²⁰とR²¹は同一または異なって、それぞれ水素、アリール、アラルキルまたはハロゲン、水酸基、ニトロ、アミノ、置換アミノで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであるか、またR²⁰とR²¹は隣接する窒素原子とともに直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい（付加的窒素原子は1～4個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アラルキル、ジアリールアルキルで置換されていてもよい）3～7員環を形成する）により表される基、式

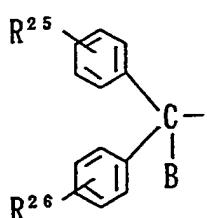


（式中、R²²およびR²³は同一または異なって、それぞれ水素；ハロゲン、水酸基、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノもしくはC-結合異項環基（炭素類は窒素、酸素または硫黄原子によって中断されていてもよい）で置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状アルキル、アルケニルまたはアルキニル；水酸基、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノまたは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（このアルキル基はハロゲン、水酸基で置換されていてもよい）でモノもしくはジ置換されていてもよい、直鎖状または分枝鎖状のアルキルカルボニル；アリールカルボニル；アリールスルホ

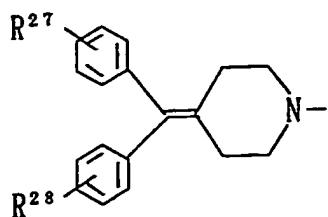
ニル；アルキルスルホニル；またはR²²とR²³は隣接する窒素原子とともに二環状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい（各付加的窒素原子は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよい）飽和もしくは不飽和の3～7員環を形成することを意味する。）により表される基、式



（式中、R²⁴はアリール、アルキル、アリールカルボニル、式



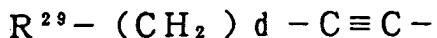
（式中、R²⁵、R²⁶はそれぞれ同一または異なって水素、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、アルキルまたはアルコキシを、Bは水素、水酸基またはエステル化された水酸基を示す。）
により表される基もしくは水酸基および／またはカルボニル基を有するアルキルを、X¹はCHまたは窒素原子を示す。）
により表される基または式



（式中、R²⁷、R²⁸はそれぞれ同一または異なって水素、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、アルキルまたはアルコキシを示す。）

により表される基を示す。)

により表される基または式

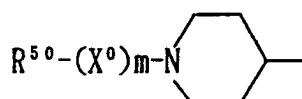


(式中、R²⁹はアリールまたは水素添加されていてもよいヘテロアリールを、dは0、1または2を示す。)、式



(式中、 R^{29} は前記と同義であり、eは1または2を示す。)

により表される基、または式



(式中、 X^0 は $-OCO-$ 、 $-N(R^{51})CO-$ (R^{51} は水素またはアルキルを示す) または $-CO-$ を示す。 m は 0 または 1 を示す。 R^{50} はアルキル、アルキニル、 $-(CH_2)_aCN$ (a は 1 ~ 6 の整数を示す。)、 $-(CH_2)_b-R^{52}$ (b は 0 または 1 ~ 6 の整数を示す。 R^{52} はシクロアルキル、モルホリノ、チエニル、アルコキシ、アリール、イミダゾリルまたはテトラヒドロピラニルを示す。)、2-フェニルエチニル、 $-SO_2N(R^{53})(R^{54})$ (R^{53} , R^{54} は同一または異なって、水素、アルキルを示すか、 R^{53} , R^{54} は隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。) または 2-チエニルスルホニルを示す。) により表される基を示す。

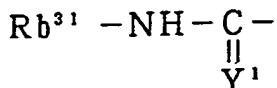
あるいは、隣接するR¹⁷とR¹⁸は結合してチオフェン環に縮合する飽和または不飽和の5, 6もしくは7員環を形成することができ、該環は置換基Ra³⁰として、水素、ハロゲン、アルキル、式 R¹⁹-A-（式中、各記号は前記と同義である。）により表される基または式 (R²⁰) (R²¹) NCO-または (R²⁰) (R²¹) N-SO₂-（式中、各記号は前記と同義である。）により表される基で置換されていてもよい。あるいはR¹⁷とR¹⁸は結合して異項原子として酸素、硫黄または-N(Rb³⁰)-を含有する5, 6または7員の異項環を形成することもできる。

R¹⁹として水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アロイル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、式 R¹⁹-A-

(式中、各記号は前記と同義である)により表される基、式

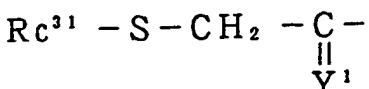
(R²⁰) (R²¹) NCO- (式中、各記号は前記と同義である。)により表される基、式 (R²⁰) (R²¹) N-SO₂- (式中、各記号は前記と同義である。)により表される基、式 Ra³¹-SO₂- (式中、Ra³¹はアルキル; フェニルまたは場合によってはハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルキルスルホニル、アルキルチオ、ハロアルキルまたは任意に置換されたフェノキシで置換されたフェニル; またはヘテロアリールまたはナフチルを表す。)

により表される基、式



(式中、Y¹は酸素原子または硫黄原子を表し、Rb³¹はアルケニル、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル; アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルスルホニル、ハロゲンまたはハロアルキルの1~3個で置換されたフェニル; キノリル; またはフェニル、ヘテロアリールもしくはナフチルで置換されたスルホニルを表す。)

により表される基、または式



(式中、Y¹は酸素原子または硫黄原子を表し、Rc³¹はアルキル; フェニル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルもしくは置換されていてもよいフェノキシで置換されたフェニル; ヘテロアリールを示す。)

により表される基を示す。

上記定義中、「アリール」、「アリールオキシ」、「アリールオキシアルキル」、「アリールカルボニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキル」、「アラルキルオキシ」、「アラルキルオキシカルボニル」、「アラルケニル」、「ア

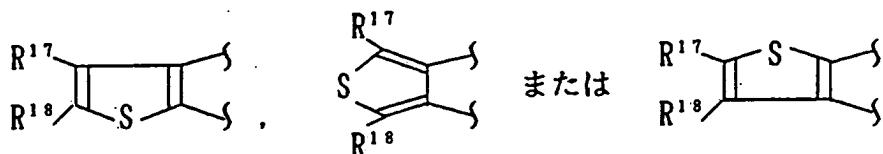
「ラルキニル」、「ジアリールアルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリールアルキル」とは環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシリオキシから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。「シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロアルキルアルキルカルボニル」、「シクロアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアミノカルボニル」における「シクロアルキル」は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

18. Wが-N(R³⁶) - (ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第17項記載の骨粗鬆症の治療方法。

19. Wが-N(R³⁶) - (ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、XとYは結合して=N-N=C(R⁶) - (ここで、R⁶は請求の範囲第17項に記載の通りである)を形成する基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第17項記載の骨粗鬆症の治療方法。

20. Wが-N(R³⁶) - (ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、XとYは結合して=N-N=C(R^{6'}) - (ここで、R^{6'}は炭素数6～20個のアルキルを示す)を形成する基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第17項記載の骨粗鬆症の治療方法。

21. 環Qが

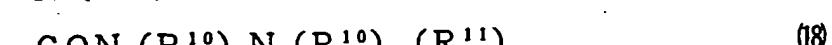
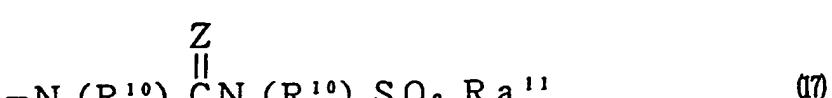
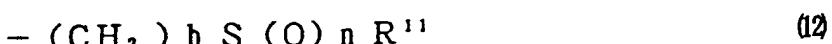
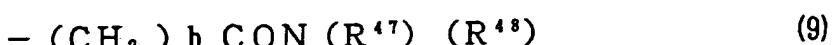
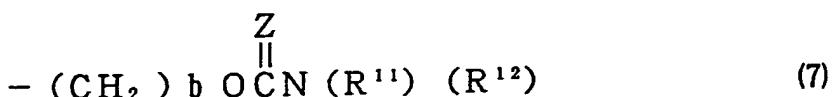


(式中、R¹⁷, R¹⁸は請求の範囲第17項に記載の通りである。)

である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特

徵とする請求の範囲第17項ないし第19項記載の骨粗鬆症の治疗方法。

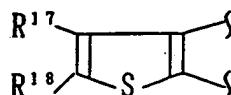
22. Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、Rがアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキルまたは式



- (CH₂)_aCOOR¹

20

(式中、各記号は請求の範囲第17項に記載の通りである。)から選ばれる基であり、環Qが、



(式中、各記号は請求の範囲第17項に記載の通りである。)により表される基である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第21項記載の骨粗鬆症の治療方法。

23. Wが-N(R³⁶)-（ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する）を示し、Rがアルキル、アリール、アラルキル、または式

- (CH₂)_bN(R⁸)(R⁹) (1)

- (CH₂)_bN(R¹⁰)C≡N(R¹¹)(R¹²) (3)

- (CH₂)_bN(R¹⁰)COR^{a11} (4)

- (CH₂)_bN(R¹⁰)SO₂R⁴⁴ (5)

- (CH₂)_bN(R¹⁰)COOR⁴⁵ (6)

- (CH₂)_bOZCN(R¹¹)(R¹²) (7)

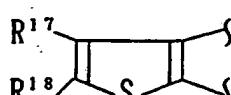
- (CH₂)_bCON(R⁴⁷)(R⁴⁸) (9)

- (CH₂)_bOSO₂R⁴⁴ (10)

- (CH₂)_bCOR⁴⁹ (11)

- (CH₂)_aCOOR¹ 20

(式中、各記号は請求の範囲第17項に記載の通りである。)から選ばれる基であり、環Qが



(式中、各記号は請求の範囲第17項に記載の通りである。)により表される基

である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第21項記載の骨粗鬆症の治疗方法。

24. 9-第3級ブチル-4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

3-[4-(2-クロロフェニル)-6, 9-ジメチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン-2-イル]プロピオン酸モルホリド、

4-(2-クロロフェニル)-6, 9-ジメチル-2-(3-モルホリノプロピル)-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6-プロピル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6-フェニル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

6-ベンジル-4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン-6-イル)-2-インドールカルボキサミド、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼビ

ン-6-イル) -3-インドールアセトアミド、

6-ベンゾイルアミノ-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(3-(3-トリル)ウレイド)-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

8S-(+)-6-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8, 11-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8H-ピリド[4', 3':4, 5]チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

6-(2-クロロフェニル)-8, 9-ジヒドロ-1, 4-ジメチル-8-モルホリノカルボニル-4H, 7H-シクロペンタ[4, 5]チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン、

(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン-6-イル)酢酸、

N-(2-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-フェニル-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、

(4-(4-メトキシフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン

- 6 -イル) -N- (3-メチルフェニル) カーバメイト、

4- (2-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6-フェニルアセチルアミノ-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

N- (4-クロロフェニル) -N' - (4- (4-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) ウレア、

N- (4- (4-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メトキシフェニル) ウレア、

N- (4- (4-クロロフェニル) -2-ヘキシル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メトキシフェニル) ウレア、

N- (2-エチル-9-メチル-4- (4-メチルフェニル) -6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N- (4- (2-クロロフェニル) -2-エチル-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' -フェニルウレア、

N- (2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' - (3-メチルフェニル) ウレア、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(フェニルチオウレア、

N-(2-ブチル-4-(4-クロロフェニル)-9-メチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルウェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-シクロヘキシリ-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(3-フェニルプロピル)-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン、

2-エチル-4-フェニル-9-ウンデシリ-4H, 6H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c][1, 4]オキサゼピン、

6-(2-クロロフェニル)-1-ウンデシリ-7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H, 6H-トリアゾロ[3, 4-c][1]ベンゾチエノ[2, 3-e][1, 4]オキサゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-4H, 6H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c][1, 4]オキサゼピン、

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-(3-(4-イソブチルフェニル)プロピル)-4H, 6H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c][1, 4]オキサゼピン、

2-エチル-9-ヘプチル-4-(4-メトキシフェニル)-4H, 6H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c][1, 4]オキ

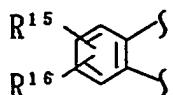
サゼピン、

2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピン、

2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピン、および

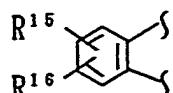
2-エチル-4-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピンから選ばれる一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第17項記載の骨粗鬆症の治療方法。

25. 環Qが

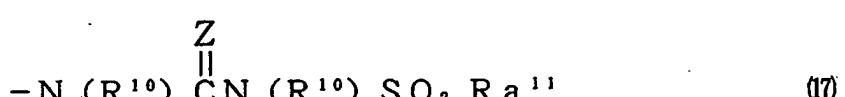
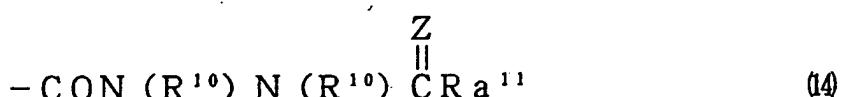
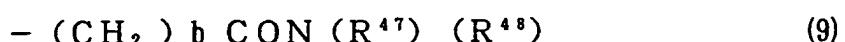
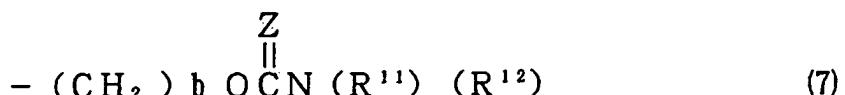
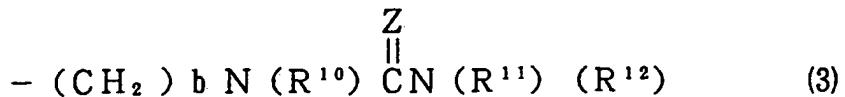


(式中、R¹⁵, R¹⁶は請求の範囲第17項に記載の通りである。)である一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第17項ないし第20項のいずれか1項に記載の骨粗鬆症の治療方法。

26. 環Qが

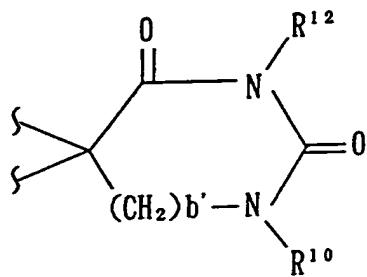


(式中、R¹⁵, R¹⁶は請求の範囲第17項に記載の通りである。)を示し、Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶は水素を示すか、またはR³⁵とともに結合を形成する)または-O-を示し、Rは水素、ヘテロアリールアルキルまたは式



(式中、各記号は請求の範囲第1~7項に記載の通りである。)から選ばれる基を示し、

R' が水素または $-\text{COOR}^8$ (R^8 は請求の範囲第1~7項に記載の通りである)を示すか、または R と R' は結合して



(式中、各記号は請求の範囲第 1 7 項に記載の通りである。) により表されるスピロ環を形成する基である一般式 (I) の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第 2 5 項に記載の骨粗鬆症の治療方法。

27. 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ウンデシル - 4 H, 6 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、
 8 - デシル - 1, 4 - ジメチル - 6 - フェニル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
 9 - デシル - 1, 4 - ジメチル - 6 - フェニル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ウンデシル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ウンデシル - 4 H, 5 H, 6 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - (イソブチルフェニル) プロピル) - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、
 N - ベンゾイル - N' - (6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 4 - イル) ウレア、
 N - (6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 4 - イル) - N' - (2 - ピリジル) ウレア、
 N - (6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 4 - イル) - N' - (3

—ピリジル) ウレア、

N—(8—クロロ—1—メチル—6—フェニル—4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—イル) —N'—(2—メトキシフェニル) ウレア、

N—(6—(4—クロロフェニル) —1—メチル—4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—イル) —N'—(2—メトキシフェニル) ウレア、

N—(6—(4—クロロフェニル) —1—メチル—4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—イル) —N'—(3—トリル) ウレア、

N—(6—(4—クロロフェニル) —1—メチル—4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—イル) —N'—フェニル—オキサリルジアミド、

N—(1—メチル—6—(2—チエニル) —4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—イル) —N'—(3—トリル) ウレア、

6—(4—クロロフェニル) —1—メチル—4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—スピロ—5'—(3'—(3—トリル) —2', 4'—ジオキソイミダゾリジン) 、

N—(6—(4—クロロフェニル) —4—エトキシカルボニル—1—メチル—4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—イル) —N'—(3—トリル) ウレア、

(1—メチル—6—フェニル—4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—イル) メチル—p—トルエンスルフォネート、

N—(6—(4—クロロフェニル) —1—メチル—4H—[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3—a] [1, 4] ベンゾジアゼピン—4—イル) メチル—N'—(2—メトキシフェニル) ウレア、

N- [6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル]-N'- (3-トリル) ウレア、

N- (3-トリル)-O- ((1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル) カルバメート、

N- (2-メトキシフェニル)-O- ((1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル) カルバメート、

(1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル フェニルアセテート、

6- (4-クロロフェニル)-4- (3-インドリルメチル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

N- (6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-O-ベンジル カルバメート、

N- (6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) ベンジルスルフォンアミド、

(6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) カルボヒドラジド、

N'-p-トシリ- (6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) カルボヒドラジド、

O-ベンジル-N- (6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) カルボヒドロキサメート、

N-ベンジル- (6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1,

2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-1-イル) カルボキサミド、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル-2-インドールカルボキサミド、

N-ベンジル-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(シクロヘキシリ)ウレア、

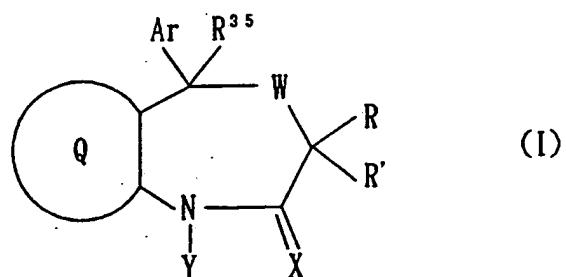
N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-2-インドールカルボキサミド、

8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、

8-クロロ-6-フェニル-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、および

8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-4H-イミダゾ[1, 2-a][1, 4]ベンゾジアゼピンから選ばれる一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする請求の範囲第17項記載の骨粗鬆症の治療方法。

28. 骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式



により表されるアゼピン化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

上記式中、各記号は以下に定義する通りである。

A_r はアリールまたはヘテロアリールを示す。

X は酸素原子または硫黄原子を示す。

Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-(CH_2)_aCOOR^1$ (ここで、 R^1 は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを、a は 1~6 の整数を示す。)、 $-(CH_2)_a-$ シクロアルキル (ここで、a は 1~6 の整数を示す。)、 $-(CH_2)_aN(R^2)(R^3)$ (ここで、a は 1~6 の整数を、 R^2 、 R^3 は同一または異なる水素、アルキルまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)、 $-(CH_2)_bCON(R^{41})(R^{42})$ (ここで b は 0 または 1~6 の整数を、 R^{41} 、 R^{42} は同一または異なる水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示すか、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)、 $-(CH_2)_aCN$ (ここで、a は 1~6 の整数を示す。) または $-(CH_2)_aCR^{43}$ (ここで、a は 1~6 の整数を、 R^4 はハロゲンを示す。) を示す。

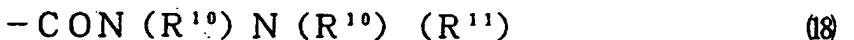
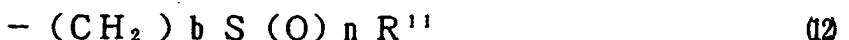
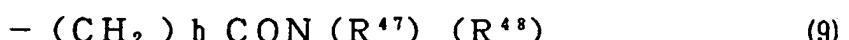
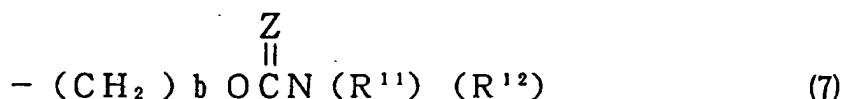
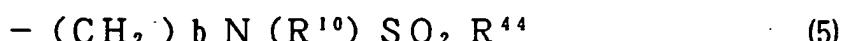
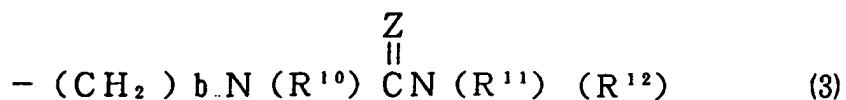
または X と Y は結合して $=N-N=C(R^6)-$ 、 $=N-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $=C(R^5)-N=C(R^6)-$ 、 $=N-O-CO-$ または $=N-N(R^5)-CO-$ [ここで、 R^5 、 R^6 はそれぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、 $-(CH_2)_aCOOR^7$ (ここで、a は 1~6 の整数を示し、 R^7 は水素、アルキル、アルケニルまたはアラルキルを示す。) または $-(CH_2)_aNHCOR^{43}$ (ここで、a は 1~6 の整数を示し、 R^{43} はアルキルまたはアラルキルを示す。)] を形成する。

W は $-N(R^{36})-$ (R^{36} は水素を示すか、または R^{35} とともに結合を形成する。)、 $-O-$ または $-S-$ を示す。

R^{35} は水素を示すか、 R^{36} とともに結合を形成する。

R は水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、

ヘテロアリールアルキルまたは式：



(式中、b は 0 または 1 ~ 6 の整数を示す。Z は酸素原子または硫黄原子を示す。

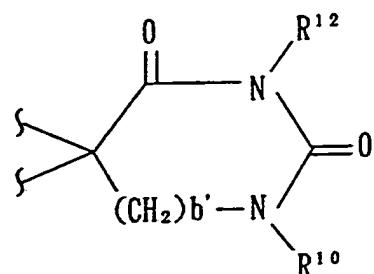
R⁸, R⁹ は同一または異なって、水素、アルキル、アリールまたはアラルキル

を示す。R¹⁰は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。R¹¹、R¹²は同一または異なる、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。Ra¹¹はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。R⁴⁴はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールを示す。R⁴⁵はアルキル、アリールまたはアラルキルを示す。R⁴⁶はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。R⁴⁷、R⁴⁸は同一または異なる、水素、アルキル、アシル、アリールまたはアラルキルを示す。R⁴⁹はアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。nは0、1または2を示す。aは1～6の整数を示す。R¹は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)

から選ばれる基を示す。

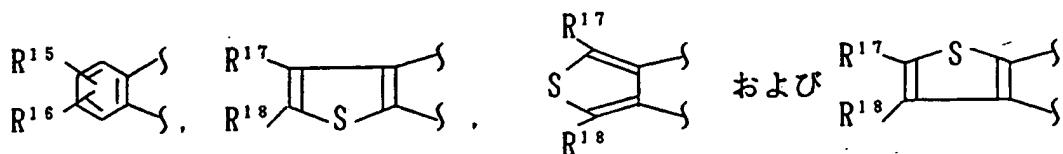
R'は水素または-COOR⁸（ここで、R⁸は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。）を示す。

またはRとR'は結合して式



（式中、b'は0または1を示す。R¹⁰は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。R¹²は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。）により表されるスピロ環を形成する基を示す。

環Qは次の中から選ばれる環を示す。



ここで、R¹⁵、R¹⁶は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル（ハロゲン、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルオキシカルボニルにより置換されていてもよい）、アラルキル、アルキルで置換されたアラルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルオキシカルボニルにより置換されていてもよい）。

R¹⁷、R¹⁸は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルで置換されたアミノ、環状アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルバモイル、アルキルで置換されたカルバモイル、環状アミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、式R¹⁹—A—〔ここで、Aは1～3個の水酸基によって置換されていてもよいアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを示し、R¹⁹はアルコキシ、ニトロ、アミノ、水酸基、アシルオキシ、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、1～3個の置換基（ハロゲン、水酸基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキルもしくはアラルキルオキシ、1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニルもしくはアルキニル、または1～3個の水酸基で置換されていてもよい炭素数2～18のアルケニル部もしくはアルキニル部を有するアルケニルまたはアルキニル）を有していてもよいフェニル、式

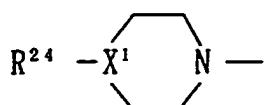
(R²⁰) (R²¹) NCO—または(R²⁰) (R²¹) N—SO₂—

(式中、R²⁰とR²¹は同一または異なって、それぞれ水素、アリール、アラルキ

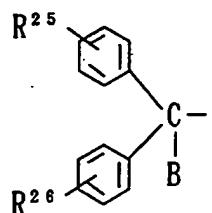
ルまたはハロゲン、水酸基、ニトロ、アミノ、置換アミノで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルケニルもしくはアルキニルであるか、またR²⁰とR²¹は隣接する窒素原子とともに直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい（付加的窒素原子は1～4個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アラルキル、ジアリールアルキルで置換されていてもよい）3～7員環を形成する）により表される基、式



（式中、R²²およびR²³は同一または異なって、それぞれ水素；ハロゲン、水酸基、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノもしくはC-結合異項環基（炭素類は窒素、酸素または硫黄原子によって中断されていてもよい）で置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状アルキル、アルケニルまたはアルキニル；水酸基、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノまたは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（このアルキル基はハロゲン、水酸基で置換されていてもよい）でモノもしくはジ置換されていてもよい、直鎖状または分枝鎖状のアルキルカルボニル；アリールカルボニル；アリールスルホニル；アルキルスルホニル；またはR²²とR²³は隣接する窒素原子とともに直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよく、さらにヘテロ原子として環内に窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい（各付加的窒素原子は直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルで置換されていてもよい）飽和もしくは不飽和の3～7員環を形成することを意味する。）により表される基、式



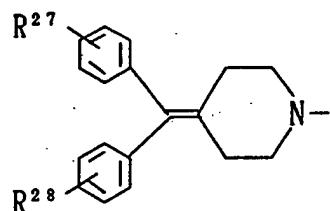
（式中、R²⁴はアリール、アラルキル、アリールカルボニル、式



(式中、 R^{25} 、 R^{26} はそれぞれ同一または異なって水素、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、アルキルまたはアルコキシを、 B は水素、水酸基またはエステル化された水酸基を示す。)

により表される基もしくは水酸基および／またはカルボニル基を有するアルキルを、 X^1 は CH または窒素原子を示す。)

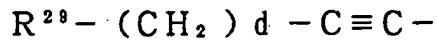
により表される基または式



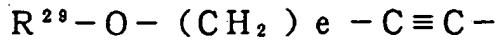
(式中、 R^{27} 、 R^{28} はそれぞれ同一または異なって水素、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、アルキルまたはアルコキシを示す。)

により表される基を示す。)

により表される基または式

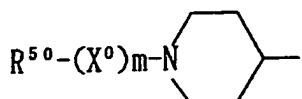


(式中、 R^{29} はアリールまたは水素添加されていてもよいヘテロアリールを、 d は0、1または2を示す。)、式



(式中、 R^{29} は前記と同義であり、 e は1または2を示す。)

により表される基、または式



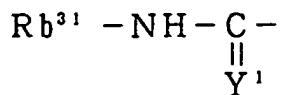
(式中、 X^0 は $-OCO-$ 、 $-N(R^{51})CO-$ (R^{51} は水素またはアルキルを示す) または $-CO-$ を示す。 m は 0 または 1 を示す。 R^{50} はアルキル、アルキニル、 $-(CH_2)_aCN$ (a は 1 ~ 6 の整数を示す。)、 $-(CH_2)_b-R^{52}$ (b は 0 または 1 ~ 6 の整数を示す。 R^{52} はシクロアルキル、モルホリノ、チエニル、アルコキシ、アリール、イミダゾリルまたはテトラヒドロピラニルを示す。)、2-フェニルエチニル、 $-SO_2N(R^{53})(R^{54})$ (R^{53} , R^{54} は同一または異なって、水素、アルキルを示すか、 R^{53} , R^{54} は隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。) または 2-チエニルスルホニルを示す。) により表される基を示す。

あるいは、隣接する R^{17} と R^{18} は結合してチオフェン環に縮合する飽和または不飽和の 5, 6 もしくは 7 員環を形成することができ、該環は置換基 R^{a30} として、水素、ハロゲン、アルキル、式 $R^{19}-A-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基または式 $(R^{20})(R^{21})NCO-$ または $(R^{20})(R^{21})N-SO_2-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基で置換されていてもよい。あるいは R^{17} と R^{18} は結合して異項原子として酸素、硫黄または $-N(R^{b30})-$ を含有する 5, 6 または 7 員の異項環を形成することもできる。

R^{b30} としては水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アロイル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、式 $R^{19}-A-$ (式中、各記号は前記と同義である) により表される基、式 $(R^{20})(R^{21})NCO-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基、式 $(R^{20})(R^{21})N-SO_2-$ (式中、各記号は前記と同義である。) により表される基、式 $R^{a31}-SO_2-$ (式中、 R^{a31} はアルキル; フェニル

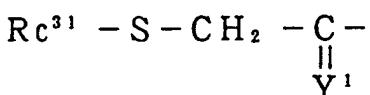
または場合によってはハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルキルスルホニル、アルキルチオ、ハロアルキルまたは任意に置換されたフェノキシで置換されたフェニル；またはヘテロアリールまたはナフチルを表す。）

により表される基、式



（式中、Y¹は酸素原子または硫黄原子を表し、Rb³¹はアルケニル、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル；アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルスルホニル、ハロゲンまたはハロアルキルの1～3個で置換されたフェニル；キノリル；またはフェニル、ヘテロアリールもしくはナフチルで置換されたスルホニルを表す。）

により表される基、または式



（式中、Y¹は酸素原子または硫黄原子を表し、Rc³¹はアルキル；フェニル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルもしくは置換されていてもよいフェノキシで置換されたフェニル；ヘテロアリールを示す。）

により表される基を示す。

上記定義中、「アリール」、「アリールオキシ」、「アリールオキシアルキル」、「アリールカルボニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキル」、「アラルキルオキシ」、「アラルキルオキシカルボニル」、「アラルケニル」、「アラルキニル」、「ジアリールアルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリールアルキル」とは環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、アシルオキシから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。「シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロアルキルアルキルカルボニル」、「シクロアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアミノカルボニル」における「シクロアルキル」は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールから選ばれる1～3個の置換基を有して

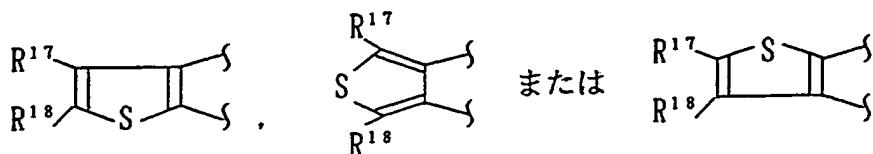
いてもよい。

29. 一般式(I)においてWが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)である、請求の範囲第28項記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

30. 一般式(I)においてWが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、XとYは結合して=N-N=C(R⁶)-(ここで、R⁶は請求の範囲第28項に記載の通りである)を形成する基である、請求の範囲第28項記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

31. 一般式(I)においてWが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、XとYは結合して=N-N=C(R^{6'})-(ここで、R^{6'}は炭素数6～20個のアルキルを示す)を形成する基である、請求の範囲第28項記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

32. 一般式(I)において環Qが



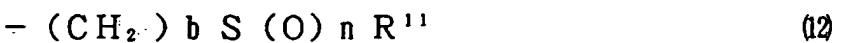
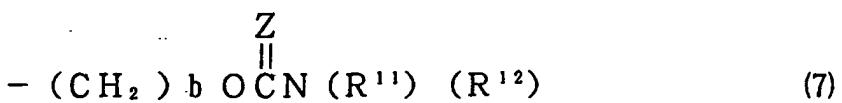
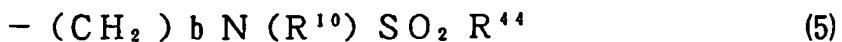
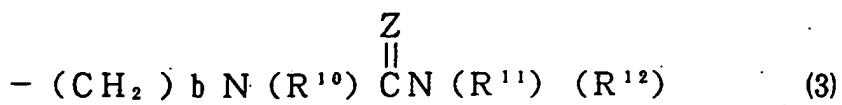
(式中、R¹⁷、R¹⁸は請求の範囲第28項に記載の通りである。)

である、請求の範囲第28項ないし第30項のいずれか1項に記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

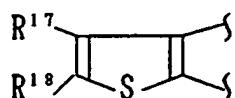
33. 一般式(I)においてWが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶はR³⁵とともに結合を形成する)を示し、Rがアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキルまたは式

$$-(\text{CH}_2)_b \text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9) \quad (1)$$

$$-(\text{CH}_2)_b \text{OR}^{10} \quad (2)$$

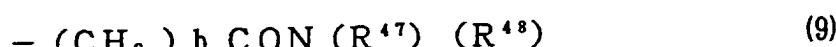
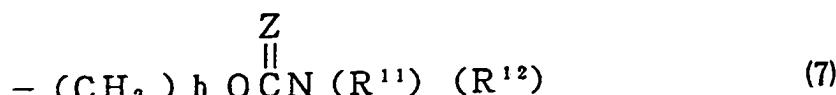


(式中、各記号は請求の範囲第2-8項に記載の通りである。)から選ばれる基であり、環Qが、

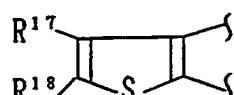


(式中、各記号は請求の範囲第28項に記載の通りである。)により表される基である、請求の範囲第32項記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

34. 一般式(I)においてWが $-N(R^{36})-$ （ここで、 R^{36} は R^{35} とともに結合を形成する）を示し、Rがアルキル、アリール、アラルキル、または式



(式中、各記号は請求の範囲第28項に記載の通りである。)から選ばれる基であり、環Qが



(式中、各記号は請求の範囲第28項に記載の通りである。)により表される基である、請求の範囲第32項記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

35. 一般式(I)の化合物が、

9-第3級ブチル-4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2]

- 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、
3 - [4 - (2 - クロロフェニル) - 6, 9 - ジメチル - 6H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - イル] プロピオン酸モルホリド、
4 - (2 - クロロフェニル) - 6, 9 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリノプロピル) - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、
4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (2 - (4 - イソブチルフェニル) エチル) - 9 - メチル - 6 - プロピル - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、
4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - イソブチル - 2 - (2 - (4 - イソブチルフェニル) エチル) - 9 - メチル - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、
4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (2 - (4 - イソブチルフェニル) エチル) - 9 - メチル - 6 - フェニル - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、
6 - ベンジル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (2 - (4 - イソブチルフェニル) エチル) - 9 - メチル - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、
N - (4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) - 2 - インドールカルボキサミド、
N - (4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) - 3 - インドールアセトアミド、
6 - ベンゾイルアミノ - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(3-(3-トリル)ウレイド)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

8S-(+)-6-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8,11-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-8H-ピリド[4',3':4,5]チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロ-1,4-ジメチル-8-モルホリノカルボニル-4H,7H-シクロペンタ[4,5]チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸、

N-(2-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-フェニル-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、

(4-(4-メトキシフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(3-メチルフェニル)カーバメイト、

4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-フェニルアセチルアミノ-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

N-(4-(4-クロロフェニル)-N'-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)ウレア、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-ヘキシル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア、

N-(2-エチル-9-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-フェニルウレア、

N-(2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエ

ノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼビン-6-イル) -N' -フェニルチオウレア、

N- (2-ブチル-4-(4-クロロフェニル)-9-メチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼビン-6-イル) -N' -(3-メチルウェニル) ウレア、

N- (4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-シクロヘキシル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) -N' -(2-メトキシフェニル) ウレア、

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(3-フェニルプロピル)-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、

2-エチル-4-フェニル-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン、

6-(2-クロロフェニル)-1-ウンデシル-7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H, 6H-トリアゾロ [3, 4-c] [1] ベンゾチエノ [2, 3-e] [1, 4] オキサゼピン、

4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-9-メチル-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン、

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-(3-(4-イソブチルフェニル)プロピル)-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン、

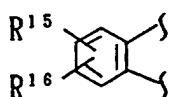
2-エチル-9-ヘプチル-4-(4-メトキシフェニル)-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン、

2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-c] [1, 4] オキサゼピン、

2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシリ-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピン、および

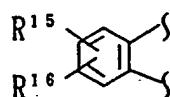
2-エチル-4-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-9-ウンデシリ-4H, 6H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4]オキサゼピンから選ばれる、請求の範囲第28項記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

3.6. 一般式(I)において環Qが

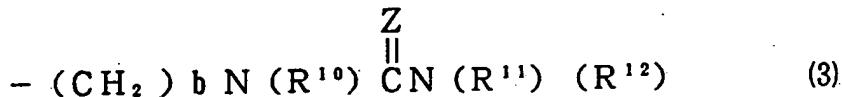


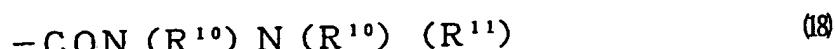
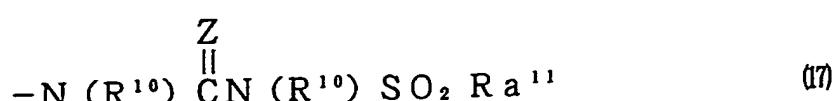
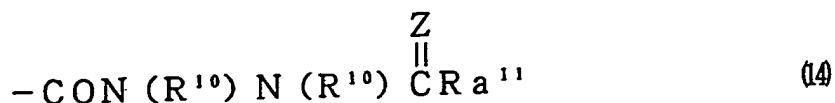
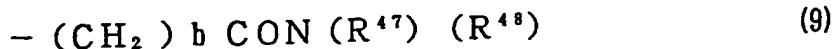
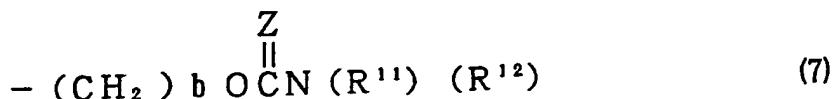
(式中、R¹⁵, R¹⁶は請求の範囲第28項に記載の通りである。)である、請求の範囲第28項ないし第31項のいずれか1項に記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

3.7. 一般式(I)において環Qが



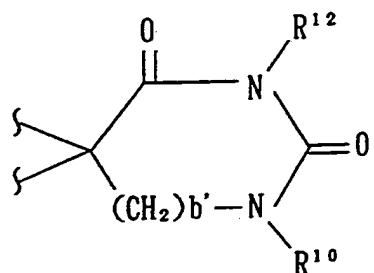
(式中、R¹⁵, R¹⁶は請求の範囲第28項に記載の通りである。)を示し、Wが-N(R³⁶)-(ここで、R³⁶は水素を示すか、またはR³⁵とともに結合を形成する)または-O-を示し、Rは水素、ヘテロアリールアルキルまたは式





(式中、各記号は請求の範囲第28項に記載の通りである。)から選ばれる基を示し、

R' が水素または $-\text{COOR}^8$ (R^8 は請求の範囲第28項に記載の通りである)を示すか、または R と R' は結合して



(式中、各記号は請求の範囲第28項に記載の通りである。)により表されるスピロ環を形成する基である、請求の範囲第36項記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

3.8. 一般式(I)の化合物が、

6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H, 6H-[1, 2, 4]

トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、

8-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

9-デシル-1, 4-ジメチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

6-(4-クロロフェニル)-1-ウンデシル-4H, 5H, 6H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

6-(4-クロロフェニル)-1-(3-(イソブチルフェニル)プロピル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

N-ベンゾイル-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(2-ピリジル)ウレア、

N-(6-(4-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル)-N'-(3-

195

ートリル) ウレア、

N- (6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' -フェニル-オキサリルジアミド、

N- (1-メチル-6- (2-チエニル)-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' - (3-トリル) ウレア、

6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5' - (3' - (3-トリル)-2', 4' -ジオキソイミダゾリジン)、

N- (6- (4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' - (3-トリル) ウレア、

(1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル-p-トルエンスルフォネート、

N- (6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル-N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、

N- (6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル] -N' - (3-トリル) ウレア、

N- (3-トリル)-O- ((1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル) カルバメート、

N- (2-メトキシフェニル)-O- ((1-メチル-6-フェニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) メチル) カルバメート、

(1-メチル-6-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル フェニルアセテート、
 6-(4-クロロフェニル)-4-(3-インドリルメチル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン、
 N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)-O-ベンジル カルバメート、
 N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ベンジルスルフォンアミド、
 (6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドラジド、
 N'-p-トシリ-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドラジド、
 O-ベンジル-N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)カルボヒドロキサメート、
 N-ベンジル-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボキサミド、
 N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)メチル-2-インドールカルボキサミド、
 N-ベンジル-N'-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル)ウレア、
 N-(6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]ト

リアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -N' - (シクロヘキシル) ウレア、

N- (6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル) -2-インドールカルボキサミド、

8-クロロ-6- (2-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

8-クロロ-6-フェニル-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、および

8-クロロ-6- (2-クロロフェニル) -4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピンから選ばれる、請求の範囲第28項記載の骨粗鬆症治療薬を製造するための一般式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01325

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl⁵ C07D243/22, 24, 495/04, 14, A61K31/55

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

| Classification System | Classification Symbols |
|-----------------------|--------------------------------------|
| IPC | C07D243/14-36, 495/04, 14, A61K31/55 |

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹

| Category ¹⁰ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| A | JP, A, 2-138272 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), May 28, 1990 (28. 05. 90), Line 1, lower left column, pages 1 to 2 (Family: none) | 1-36 |
| A | JP, A, 2-300124 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), December 12, 1990 (12. 12. 90), Line 2, upper left column, pages 1 to 2 (Family: none) | 1-36 |
| A | JP, A, 3-47162 (A. H. Robins Co., Inc.), February 28, 1991 (28. 02. 91), Line 15, lower right column, pages 1 to 2 (Family: none) | 1-36 |

* Special categories of cited documents: ¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "S" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

November 19, 1992 (19. 11. 92)

Date of Mailing of this International Search Report

December 8, 1992 (08. 12. 92)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| I. 発明の属する分野の分類 | | |
| 国際特許分類 (IPC) Int. CL ^s C 07 D 24 3/22, 24, 495/04, 14, A 61 K 31/55 | | |
| II. 国際調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 | | |
| 分類体系 | 分類記号 | |
| IPC | C 07 D 24 3/14-36, 495/04, 14, A 61 K 31/55 | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの | | |
| III. 関連する技術に関する文献 | | |
| 引用文献の※ カテゴリー | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 |
| A | JP, A, 2-138272 (武田薬品工業株式会社), 28. 5月. 1990 (28. 05. 90), 第1頁—第2頁左下欄第1行 (ファミリーなし) | 1-36 |
| A | JP, A, 2-300124 (武田薬品工業株式会社), 12. 12月. 1990 (12. 12. 90), 第1頁—第2頁左上欄第2行 (ファミリーなし) | 1-36 |
| A | JP, A, 3-47162 (エイ・エイチ・ロビンズ・カンパニー・インコーポレイテッド), 28. 2月. 1991 (28. 02. 91), 第1頁—第2頁右下欄第15行 (ファミリーなし) | 1-36 |
| ※引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 | | |
| 「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献 | | |
| IV. 認証 | | |
| 国際調査を完了した日 19. 11. 92 | 国際調査報告の発送日 08.12.92 | |
| 国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP) | 権限のある職員 特許庁審査官 主代 静 義 | |
| | 4 C 7,180 | |